C. D. NENIȚESCU

CHIMIE ORGANICĂ

Vol. II

Ediție revăzută de: ECATERINA CIORĂNESCU
MIHAI ELIAN

COSTIN D. NENIȚESCU

CHIMIE ORGANICĂ

VOLUMUL II

EDIȚIA A VII-A

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ
BUCUREȘTI

Redactor: ANA GHEORGHIU
Tehnoredactor: TITEL BĂLĂIȚĂ
Grafician: OVIDIU MAGHERAN

CUPRINSUL

PARTEA IV

COMBINAȚII CU DOUĂ SAU MAI MULTE FUNCȚIUNI DIFERITE (FUNCȚIUNI MIXTE)

I. Combinații cu funcțiunea halogen și nitro, alături de alte funcțiuni 1

1. Halogeno-alcooli (Halohidrine) (1).

2. Halogeno-fenoli (3).

3. Halogeno-aldehide și halogeno-cetone (5).

4. Halogeno-acizi (8). Metode de preparare (8). Proprietăți (10). Reprezentanți mai importanți ai clasei (11).

5. Acizi fenolsulfonici. Nitrofenoli (13). Nitrofenoli (13). Complecși moleculari ai nitro-derivaților aromatici (16).

Relații între reactivitatea și structura moleculelor organice 18

Control termodinamic și control cinetic (19).

A. Relații între structura și tăria acizilor și a bazelor (20). Acizi monocarboxilici saturați (20). Acizi nesaturați (22). Fenoli și amine aromatice. Acizi benzoici substituiți (24). Orto-efecte. Efecte sterice (27).

B. Orientarea în substituția aromatică electrofilă (28). Istoric (28). Observații și măsurători (29). Mecanismul orientării substituției în nucleul benzenic (31). Nuanțări mai fine în reactivitatea pozițiilor *orto*, *meta*, *para* (37).

C. Substituția aromatică nucleofilă (39). Mecanismul unimolecular (40). Mecanismul bimolecular (40). Substituții precedate de eliminare. Arine (42).

D. Reacții ale catenelor laterale (44). Influența substituenților din nucleu asupra reactivității catenei laterale (44).

II. Acizi aldehidici și acizi cetonici 49

1. Acizi α-aldehidici și α-cetonici (49). Acizi α-cetonici (50). Acizi α-cetonici dicarboxilici (52).

2. Acizi β-aldehidici și β-cetonici (53). Condensări de esteri (54). Mecanismul reacțiilor de condensări de esteri (60). Alte reacții de formare ale esterilor β-cetonici și ale β-dicetonelor (62). Tautomeria esterilor β-cetonici și a β-dicetonelor (63). Combinațiile cu metale ale esterilor β-cetonici și ale compușilor asemănători (67). Reacțiile esterilor

β-cetonici şi ale β-dicetonelor (70). Reprezentanţi mai importanţi ai clasei (79). β-Dicetone (83). Esterii azilor β-aldehidici şi β-aldo-cetone (84).

Tautomerie. Prototropie. Carbanioni (84). Prototropia (85). Echilibre cetone-enoli (85). Dubla reactivitate a ionilor de enolat (89). Halogenarea cetonelor catalizată de acizi şi baze (93). Stereochimia carbanionilor (95).

3. Acizi aldehidici şi cetonici superiori (97). Metode generale de preparare (97). Acizi γ-cetonici (98). Acidul *o*-ftalaldehidic (100).

III. Hidroxi-acizi 101

1. Acizi-alcooli (101). Proprietăţi (103). Reprezentanţi mai importanţi ai clasei. Monohidroxi-acizi monocarboxilici (106). Hidroxi-acizi di- şi policarboxilici (109).

Lactone (114). β-Lactone (114). γ- şi δ-Lactone (115). Lactone macrociclice (117). Ftalide (118). Gibereline (120).

Epoxi-acizi (Acizi glicidici) (121).

Acidul tioglicolic şi unii derivaţi ai săi (121).

Stereochimia (partea a II-a) (123).

A. Racemici (123). Separarea racemicilor în enantiomeri (124). Racemizarea (127). Transformare asimetrică (128).

B. Configuraţii relative şi absolute (129). Configuraţii absolute (129). Configuraţii relative (129). Determinarea configuraţiei relative (131).

C. Efecte sterice în reacţiile chimice (135). Împiedicări sterice (135). Sinteze asimetrice (138).

D. Stereochimia reacţiilor de substituţie (142). Inversia configuraţiei în substituţia nucleofilă la carbonul saturat (142). Efecte de vecinătate (147). Efecte de conformaţie (149).

E. Efecte sterice în reacţii de adiţie şi de eliminare (152). Interconversia izomerilor geometrici (152). Stereochimia formării şi deschiderii inelului epoxidic (154). Adiţia *trans* la dubla legătură C=C (156). Adiţii *cis* la dubla legătură C=C (159). Stereochimia reacţiilor de eliminare (159). Adiţii la, şi eliminări ducînd la triple legături (162). Relaţii între conformaţie şi reactivitate la derivaţii cicloalcanilor (163).

F. Reacţii periciclice (165). Reacţii de cicloadiţie (166). Reacţii electrociclice (172). Reacţii sigmatropice (176).

2. Acizi fenolici (178). Metode de preparare (178). Proprietăţi (180). Derivaţi mai importanţi (181). Acizi dihidroxi-benzoici (182). Acizi trihidroxi-benzoici (184). Acizi hidroxi-cinamici şi derivaţii lor (185). Depside (186).

Taninuri naturale şi sintetice (189). Derivaţi ai acidului galic, din taninuri (190). Galotaninuri (191). Elagotaninuri (193). Tăbăcirea pielii (195). Taninuri sintetice (197).

IV. Hidroxi-aldehide şi hidroxi-cetone 199

1. Monohidroxi-aldehide şi monohidroxi-cetone (199). α-Hidroxi-aldehide (199). α-Hidroxi-cetone (200). Proprietăţile compuşilor α-hidroxi-carbonilici (203). β-Hidroxi-aldehide (aldoli) şi β-hidroxi-cetone (cetoli) (207). γ- şi δ-Hidroxi-aldehide şi cetone (208).

2. Hidraţii de carbon (209).

A. Monozaharide (210). Structura monozaharidelor (212). Proprietăţi fizice (221). Reacţii şi derivaţi (221). Reacţii de interconversie ale monozaharidelor (237). Determinarea configuraţiilor sterice ale monozaharidelor (240). Monozaharide mai importante. Trioze (244). Pentoze (245). Hexoze (246). Desoxi-zaharuri (248). Transformări biochimice ale monozaharidelor (249). Sinteze totale (chimice) ale monozaharidelor (261). Fotosinteza hidraţilor de carbon în plante (262).

B. Compuşi înruditi cu monozaharidele (266). Tetritoli, pentitoli şi hexitoli (266). Glicozide naturale (268). Acidul ascorbic (vitamina C) (271). Hexozamine (274). Streptomicina (275).

C. Oligozaharide (276). Structura dizaharidelor (277). Carbohidrazele şi determinarea configuraţiei legăturii glicozidice (281). Sinteze chimice ale dizaharidelor (283). Sinteze enzimatice ale glicozidelor şi dizaharidelor (285). Oligozaharide mai importante (286). Trizaharide şi tetrazaharide (288).

D. Polizaharide (289).

Celuloza (289). Structura celulozei (290). Proprietăţi fizice şi reacţii (297). Tehnologia celulozei şi a derivaţilor ei (301).

Amidonul şi glicogenul (305). Izolare. Aspect (306). Amiloză şi amilopectină (307). Structura amidonului (307). Hidroliza enzimatică a polizaharidelor de tipul amidonului (312). Sinteze enzimatice ale polizaharidelor din clasa amidonului (315).

E. Alte polizaharide naturale (317). Pentozani (317). Hexozani (318). Poliuronide (320). Polizaharide conţinînd azot (322). Polizaharide conţinînd resturi de sulfat (323).

3. Aldehide şi cetone fenolice (323). Proprietăţi (327). Reprezentanţi mai importanţi ai clasei (327). Cetone fenolice (328). Produşi vegetali cu schelete C_6-C_3 şi C_6-C_3-C_6 (330).

4. Tropolona şi tropona (332). Tropolona (332). Tropona (337). Benzotropolone (338).

V. Combinaţii cu funcţiuni azotate alături de alte funcţiuni 340

1. Amino-alcooli (340). Halogeno-alchil-amine (341) Etilen-imine (aziridine) (342). Amino-alcooli N-alchilaţi (342). Efedrina (344). Cloramfenicol (Cloromicetină) (345).

2. Amino-fenoli (346). Metode de preparare (346). Proprietăţi (347). Diazo-fenoli (chinon-diazide) (348). Hidroxi-derivaţi naturali ai fenil-etilaminei (348).

3. Amino-aldehide şi amino-cetone (351).

4. Amino-acizi (353). Amino-acizi naturali (353). Sinteze de amino-acizi (355). Proprietăţi fizice, structura şi electrochimia amino-acizilor (366). Reacţii şi derivaţi (371). Stereochimia amino-acizilor (377). Biochimia amino-acizilor (380). Reprezentanţi mai importanţi ai clasei (385). Glicocolul (385). L(+)-Alanina (387). Acidul asparagic şi acidul glutamic (388). Serina (388). Tirosina (389). Cisteina şi cistina (392). Metionina (392). Penicilamina (393). Ornitina şi arginina (393). Triptofanul (395). Amino-acizi naturali mai puţin răspînditi (395). Amino-acizi aromatici (397).

Peptide (397). Sinteze de peptide (398). Proprietăţi (402). Peptide din proteine (402). Peptide naturale (403).

Proteine (406). Izolare şi purificare (407). Compoziţia proteinelor (408). Structura polipeptidică a proteinelor (410). Proteine ca amfioni (412). Hidroliza enzimatică a proteinelor (413). Greutăţile moleculare ale proteinelor (416). Succesiunea amino-acizilor în catenele polipeptidice (419). Structurile proteinelor naturale (422). Reacţii de recunoaştere şi dozare (427). Din biochimia proteinelor (428). Proteine mai importante (429). Proteine solubile (429). Proteine insolubile (fibroase) (433). Proteide (Proteine conjugate (435). Virusuri (438).

5. Nitro-derivaţi şi acizi sulfonici ai aminelor aromatice (439). Nitro-aniline (439). Acizi sulfonici ai anilinei (441). Sulfanil-amide („sulfamide") cu acţiune antimicrobiană (443).

6. Hidroxi-azo- şi amino-azo-derivaţi aromatici (coloranţi azoici) (444). Intermediari în industria de coloranţi azoici (445). Coloranţi azoici (446). Coloranţi mono-

azoici bazici (446). Coloranți monoazoici acizi (448). Coloranți disazoici și polikisazoici (449). Coloranți azoici de mordanți (453). Coloranți azoici de developare (456). Generalități despre coloranți și despre procedeele de colorare (457).

VI. Chinone și coloranți chinonici 462

1. Chinone (462). Chinone mai importante (463). Chinhidrone (466). Potențialul redox al chinonelor (467). Reacțiile chinonelor (469). Tautomeria benzoido-chinoidă (474). Despre indicatori (478).

2. Hidroxi-chinone (480). Hidroxi-*p*-benzochinone (480). Hidroxi-naftochinone (482).

3. Chinon-imine. Indofenoli și indamine (484). Indofenoli și indamine (486).

4. Semichinone (radicali ioni chinoizi) (490). Coloranții Wurster (491).

5. Coloranți oxazinici, tiazinici și fenazinici (coloranți azinici) (493). Istoric (494). Coloranți oxazinici (494). Coloranți tiazinici (495). Coloranți fenazinici (496). Coloranți de sulf (499).

6. Chinometani (metilenchinone) (500). Difenil-chinometanul (fucsona) (502). Tetrafenil-chinodimetanul (503).

7. Coloranți difenil- și trifenilmetanici (504). Coloranți difenilmetanici (504). Coloranți trifenilmetanici (505). Coloranți trifenilmetanici bazici, cu doi auxocromi (508). Coloranți trifenilmetanici bazici, cu trei auxocromi (509). Coloranți trifenilmetanici acizi (512). Ftaleine (513). Coloranți xantenici și acridinici (514).

8. Antrachinona și coloranții antrachinonici (516). Derivați substituiți ai antrachinonei (518). Coloranți antrachinonici (519). Coloranți antrachinonici acizi și coloranți pentru unele fibre artificiale și sintetice (523). Coloranți antrachinonici de cadă (523).

Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici (528). Culoarea ca fenomen subiectiv (528). Spectre de absorbție (529). Terminologie (530). Factorii care determină absorbția luminii (531). Spectroscopia empirică în ultraviolet (534). Absorbția luminii în cromoforii simpli (534). Absorbția luminii în cromoforii conjugați (537). Sisteme cromofore conjugate cu cromofori diferiți (539). Absorbția luminii în compușii aromatici (541). Influența substituenților asupra cromoforilor (543). Influențe sterice asupra absorbției luminii (545). Cromofori ionici (545). Coloranți cu cromofor cationic (547). Coloranți cu cromofor anionic (552). Coloranți cu cromofor neionic (amfionic) (554).

PARTEA V

COMBINAȚII HETEROCICLICE CU CARACTER AROMATIC

Principalele tipuri de combinații heterociclice aromatice (559). Heterocicli cu inele de șase atomi (560). Heterocicli cu inele de cinci atomi (562). Nomenclatură (566).

I. Inele de cinci atomi, monoheteroatomice 567

1. Grupa furanului (567). Metode de preparare (567). Proprietăți. Reacții (568). Derivați hidrogenați ai furanului (574). Cumarona (Benzofuranul) (575). Difenilen-oxidul (576).

2. Grupa tiofenului (577). Metode de preparare (577). Proprietăți și reacții (578). Tionaftenul (benzotiofenul) (581).

3. Grupa pirolului (582). Origine și sinteze (582). Proprietăți și reacții (584). Derivați hidrogenați ai pirolului (588). Dipiril-metani și coloranți dipiril-metenici (590). Compuși pirolici macrociclici (592). Colorantul sîngelui (594). Alte hemine naturale (598). Porfirine naturale. Sinteza și degradarea hemului în organism (599). Clorofila (601).

Porfirinele din petrol și din bitumurile naturale (605). Vitamina B_{12} și produși naturali înrudiți (605).

4. Grupele indolului, carbazolului și izoindolului (607). Metode de preparare (607). Proprietăți, reacții și derivați (611). Metil-indoli (612). Derivați ai indolului (613). Indolenine (615). Indoline (618). Oxindoli (619). Indoxili (621). Isatina (622). Indigoul (623). Coloranți înrudiți cu indigoul. Indigoide (627). Grupa carbazolului (628). Grupa izoindolului (630).

II. Inele de cinci atomi, poliheteroatomice 632

Grupa oxazolului (632). Grupa izoxazolilor (633). Grupa tiazolului (635). Penicilina (635). Benzotiazolul (636). Grupa imidazolului (637). Tautomeria imidazolilor (640). Imidazoli mai importanți (641). Derivați hidrogenați ai imidazolului (642). Grupa benzimidazolului (644). Grupa pirazolului (645). Derivați hidrogenați ai pirazolului (647). Grupa indazolului (649). Grupa oxadiazolilor (furodiazolilor) (650). Grupa triazolilor (651). Benzotriazolul (azimidobenzenul) (651). 1,2,4- și 1,3,4-Triazolii (triazolii simetrici) (652). Nitrona și alți compuși mezoionici. Sidnone (652). Grupa tetrazolului (653). Pentazoli (655). Sinteze de azoli prin cicloadiții 1,3-dipolare (655).

III. Inele de șase atomi, monoheteroatomice 658

1. Pirani, pirone și săruri de piriliu (658). Săruri de piriliu (658). Pirone (661). Dihidropirani (664).

2. Grupa benzopiranului (666). Principalele tipuri (666). Grupa cumarinei (667). Grupa cromonei și a flavonei (668). Săruri de benzopiriliu și cromenoli (671). Derivați hidrogenați ai benzopiranului. Catechine (675).

3. Grupa xantenei (676).

4. Grupa piridinei (680). Obținerea piridinei și a alchil-piridinelor (681). Proprietăți și structură (683). Nitrarea și sulfonarea piridinei (685). Derivați halogenați ai piridinei (685). Amino-piridine (686). Hidroxi-piridine. Piridone (688). Deschiderea ciclului piridinic (691). Reacțiile alchil-piridinelor (692). Acizi din grupa piridinei (694). Piridoxina (vitamina B_6) și produși naturali înrudiți (695). Dipiridili (696). Derivați hidrogenați ai piridinei (697).

5. Grupa chinolinei (699). Metode de sinteză ale nucleului chinolinic (699). Proprietăți și reacții (703). Derivați alchilați și aciIați, cuaternari, ai chinolinei (705). Acizi din grupa chinolinei (707). Medicamente antimalarice (708). Coloranți din grupa chinolinei (708). Derivați hidrogenați ai chinolinei (710).

6. Grupa izochinolinei (711). Proprietăți (712).

7. Acridina, fenantridina și compuși heterociclici înrudiți (714). Acridina (714). Fenantridina (716). Fenantroline (716).

8. Compuși biciclici cu un atom de azot comun (716).

IV. Inele de șase atomi, poliheteroatomice 719

1. Oxazine și tiazine (719). Fenoxazina (719). Fenotiazina (720).

2. Piridazine, pirazine, triazine și tetrazine (721). Piridazina (1,2-diazina) (721). Benzopiridazine (722). Pirazina (1,4-diazina) (722). Chinoxalina (723). Fenazina (724). Triazine (726). Tetrazine (726).

3. Grupa pirimidinei (727). Metode sintetice în grupa pirimidinei (728). Proprietăți și structură (730). Comportarea hidroxi- și amino-pirimidinelor (731). Uracilul și derivații săi (733). Acidul barbituric și derivații săi (733). Aloxanul și compuși înrudiți (734). Tiamina sau aneurina (vitamina B_1) și cocarboxilaza (736). Grupa chinazolinei (737).

4. Grupa purinei (738). Degradarea oxidativă a acidului uric (739). Sinteze (740). Transformări reciproce ale purinelor (742). Reprezentanți mai importanți ai grupei purinelor (744).

5. Acizi nucleici. Coenzime nucleotidice (747). Despre gene şi sinteza biologică a proteinelor (750). Mono- şi dinucleotide cu funcţiune de coenzime (753). Acizii adenosin-5'-mono-, di- şi trifosforici (753). Piridin-nucleotide (DPN şi TPN) (756). Coenzima A (757).

6. Pteridine. Aloxazine. Flavine (759). Acidul pteroilglutamic (760). Acidul folinic (761). Aloxazina şi derivaţii ei (761). Riboflavina (vitamina B_2) şi nucleotidele flavinice (761).

Enzime şi reacţii enzimatice (764). Scurt istoric (764). Natura proteică a enzimelor (765). Activitatea catalitică a enzimelor (766). Clasificarea enzimelor (777). Principalele enzime (777). Hidrolaze (777). Transferaze (778). Oxido-reductaze (780). Liaze şi sintetaze (782). Izomeraze şi racemaze (782).

PARTEA VI

DOUĂ CLASE DE PRODUŞI NATURALI

A. Produşi naturali cu schelet poliizoprenic (izoprenoide) 783

I. Terpenoide 785

1. Monoterpenoide aciclice (787). Hidrocarburi (787). Alcooli şi aldehide cu o singură dublă legătură (787). Alcooli şi aldehide cu două duble legături (788). Structura şi comportarea chimică a terpenoidelor aciclice (790). Ciclizarea terpenoidelor aciclice (792).

2. Monoterpenoide monociclice (796). Terpeni monociclici (797). Structura terpenoidelor monociclice (797). Alcooli din grupa terpenoidelor monociclice (802). Dioli, oxizi şi peroxizi (804). Cetone din grupa monoterpenoidelor monociclice (805).

3. Monoterpenoide biciclice (808).

Grupa tuianului (809).

Grupa caranului (810).

Grupa pinanului (812).

Grupa bornanului şi a izocamfanului (815). Hidrocarburi şi compuşi halogenaţi din grupa bornanului şi a izocamfanului (816). Alcooli din grupa bornanului şi izocamfanului. Borneolii (819). Configuraţii sterice (820). Transpoziţia Wagner-Meerwein (821). Cetone din grupa bornanului şi izocamfanului (823).

Grupele fenchanului şi izobornilanului (829).

4. Sesquiterpenoide (829). Sesquiterpenoide aciclice (829). Sesquiterpenoide ciclice (831). Sesquiterpenoide monociclice (831). Sesquiterpenoide biciclice şi triciclice (832). Azulene (836).

5. Diterpenoide. Triterpenoide (838). Fitolul (838). Acizii din răşinile de conifere (840). Triterpenoide (841). Triterpenoide ciclice (842). Chinone, cromanoli şi cromenoli cu catene izoprenoide (843).

II. Carotinoide 846

Hidrocarburi carotinoidice (847). Xantofile (853). Oxizi din grupa carotinoidelor (855). Cetone din grupa carotinoidelor (856). Acizi din grupa carotinoidelor (858). Izomeria *cis-trans* la carotinoide (858). Vitamina A (859).

III. Steroide 862

1. Steroli şi acizi biliari (864). Stereoizomeria sterolilor (865). Efecte de conformaţie la steroide (867). Acizi biliari (869). Structura colesterolului şi a acizilor biliari (870). Fitosteroli, micosteroli, steroli marini (878). Vitaminele D (calciferolii) (879). Metil-steroli (Triterpenoide tetraciclice) (882).

2. Hormoni sexuali (883).

Hormoni estrogeni (885).

Hormoni androgeni (890).

Hormonul gestogen (893).

3. Hormoni corticosteroizi (895). Compuşi cu activitate corticosteroidă (896).

4. Genine (Glicozide cardiotonice. Saponine) (899). Glicozide cardiotonice (899). Steroidele din ceapa de mare şi din veninul broaştei rîioase (901). Saponine steroidice (901).

Biosinteza izoprenoidelor (903).

IV. Politerpenoide 907

Varietăţi tehnice de cauciuc (907). Structura cauciucului (908). Proprietăţile cauciucului (910). Vulcanizarea cauciucului (914). Despre tehnologia cauciucului (915).

Cauciucuri sintetice (917). Istoric (917). Materii prime (917). Tipurile principale de cauciucuri sintetice (918).

B. Alcaloizi 920

Istoric şi definiţie (920). Răspîndire şi biogeneză (922). Stare naturală, izolare (923).

1. Alcaloizi cu nucleu pirolidinic (923).

2. Alcaloizi cu nucleu piperidinic sau piridinic (924). Alcaloizii din cucută (924). Alcaloizii monociclici din scoarţa rădăcinii de rodiu (925). Alcaloizii din Lobelia inflata (926). Alcaloizii din nuca de betel (926). Alcaloidul din ricin (927).

3. Alcaloizi cu un inel piridinic legat de un inel pirolidinic sau piperidinic (929).

4. Alcaloizi din grupa tropanului şi a pseudopelletierinei (932). Alcaloizi din grupa tropanului (932). Alcaloizii din solanacee (933). Alcaloizii din frunzele de coca (937). Stereochimia alcaloizilor din grupa tropanului (939). Alcaloizii din rădăcina de rodiu (941).

5. Alcaloizi cu nuclee chinolinice şi chinuclidinice (942). Alcaloizii din coaja de cincona (942). Structură (943). Sinteze (947). Stereochimia alcaloizilor din grupa chininei (950).

6. Alcaloizi cu nucleu izochinolinic (952). Alcaloizii de anhalonium (952). Alcaloizii din opiu (953). Alcaloizi cu nucleu 1-benzilizochinolinic (953). Alcaloizi cu nucleu 1-ftalidizochinolinic (955). Alcaloizi din grupa berberinei (958). Alcaloizii din grupa morfinei (960).

7. Alcaloizi conţinînd un nucleu indolic (966). Alcaloizi cu nucleu indolino-pirolidinic (966). Alcaloizi derivînd de la acidul lisergic (967). Alcaloizi indolici cu structură triciclică (nucleu carbolinic) (970). Alcaloizi indolici cu structuri tetra- şi pentaciclice (972). Alcaloizi indolici cu structură heptaciclică (alcaloizi din strychnos) (977).

8. Alcaloizi cu nucleu imidazolic (978). Alcaloizii de jaborandi (978).

9. Alcaloizi cu nucleu pirolizidinic (980). Structura necinelor (980). Structura acizilor necici (982). Structura alcaloizilor (984).

10. Alcaloizi cu nucleu chinolizidinic (985).

11. Alcaloizi cu nucleu steroidic (989).

Index alfabetic 991

CONTENTS

PART IV

COMPOUNDS WITH TWO OR MORE FUNCTIONAL GROUPS (MIXED FUNCTIONS)

I. Compounds with Halogen and Nitro Functions besides other Functional Groups 1

1. Halohydrins (1).

2. Halogenophenols (3).

3. Halogenoaldehydes and halogenoketones (5).

4. Halogenocarboxylic acids (8). Preparative methods (8). Properties (10). Important individual members (11).

5. Phenolsulphonic acids. Nitrophenols (13). Molecular complexes of aromatic nitro compounds (16).

Structure and Reactivity of Organic Molecules 18

Thermodynamic and kinetic control (19).

A. Influence of structure on the strength of acids and bases (20). Saturated monocarboxylic acids (20). Unsaturated acids (22). Phenols and aromatic amines. Substituted benzoic acids (24). Ortho-effects. Steric effects (27).

B. Orientation in the electrophilic aromatic substitution (28). Brief history (28). Experimental observations and measurements (29). Orientation mechanism in the benzene ring (31). More complex aspects of the reactivity of *ortho-*, *meta-* and *para*-positions (37).

C. Nucleophilic aromatic substitution (39). Unimolecular mechanism (40). Bimolecular mechanism (40). Substitutions preceded by eliminations. Arines (42).

D. Side chain reactions (44). The influence of ring substituents on the side chain reactivity (44).

II. Aldehido- and Keto-Acids 49

1. α-Aldehydo- and α-keto-acids (49). α-Keto-acids (50). α-Ketodicarboxylic acids (52).

2. β-Aldehydo- and β-keto-acids (53). Condensations of esters (54). Reaction mechanism (60). Miscellaneous syntheses of β-keto-esters and β-diketones (62). Tautomerism of β-keto-esters and β-diketones (63). Metal compounds of β-keto-esters and of similar substances (67). Reactions of β-keto-esters and β-diketones (70). Important individual members (79). β-Diketones (83). β-Aldehydocarboxylic esters and β-ketoaldehydes (84).

Tautomerism. Prototropy. Carbanions (84). Prototropy (85). Keto-enol equilibria (85). The double reactivity of enolate ions (89). Acid and base catalyzed halogenation of ketones (93). Stereochemistry of carbanions (95).

3. Higher aldehydo- and keto-acids (97). General methods of preparation (97). γ-Keto-acids (98). *o*-Phthalaldehydic acid (100).

III. Hydroxycarboxylic Acids 101

1. Hydroxycarboxylic acids (101). Properties (103). Important individual members. Monohydroxymonocarboxylic acids (106). Hydroxypolycarboxylic acids (109).

Lactones (114). β-Lactones (114). γ- and δ-Lactones (115). Macrocyclic lactones (117). Phthalides (118). Giberellins (120).

Epoxyacids (glycidic acids) (121).

Thioglycolic acid and its derivatives (121).

Stereochemistry (part II) (123).

A. Racemic compounds (123). Separation of enantiomers from racemic compounds (124). Racemisation (127). Asymmetric transformation (128).

B. Relative and absolute configurations (129). Absolute configurations (129). Relative configurations (129). Assignment of relative configuration (131).

C. Steric effects in chemical reactions (135). Steric hindrance (135). Asymmetric syntheses (138).

D. Stereochemistry of substitution reactions (142). Inversion of configuration in nucleophilic substitution at the saturated carbon atom (142). Neighbouring effects (147). Conformation effects (149).

E. Steric effects in the addition and elimination reactions (152). Interconversion of geometric isomers (152). Stereochemistry of the epoxy-ring formation and opening (154). *trans*-Addition at the C=C double bond (156). *cis*-Addition at the C=C double bond (159). Stereochemistry of elimination reactions (159). Additions to triple bonds; eliminations yielding triple bonds (162). Conformation and reactivity of cycloalkane derivatives (163).

F. Pericyclic reactions (165). Cycloaddition reactions (166). Electrocyclic reactions (172). Sigmatropic reactions (176).

2. Phenolic carboxylic acids (178). Methods of preparation (178). Properties (180). Important individual members (181). Dihydroxybenzoic acids (182). Trihydroxybenzoic acids (184). Hydroxycinnamic acids and their derivatives (185). Depsides (186).

Natural and synthetic tannins (189). Derivatives of gallic acid in tannins (190). Gallotannins (191). Ellagitannins (193). Tanning of leather (195). Synthetic tannins (197).

IV. Hydroxyaldehydes and Hydroxyketones 199

1. Monohydroxyaldehydes and monohydroxyketones (199). α-Hydroxyaldehydes (199). α-Hydroxyketones (200). Properties of α-hydroxycarbonylic compounds (203). β-Hydroxyaldehydes (aldols) and β-hydroxyketones (ketols) (207). γ- and δ-Hydroxyaldehydes and -ketones (208).

2. Carbohydrates (209).

A. Monosaccharides (210). Structure of monosaccharides (212). Physical properties (221). Reactions and derivatives (221). Interconversion reactions of monosaccharides (237). Assignment of steric configuration to monosaccharides (240). Individual members of interest. Trioses (244). Pentoses (245). Hexoses (246). Deoxy saccharides (248). Biochemical transformations of monosaccharides (249). Total (chemical) syntheses of monosaccharides (261). Photosynthesis of carbohydrates in plants (262).

B. Compounds related to monosaccharides (266). Tetrites, pentites, hexites (266). Natural glycosides (268). Ascorbic acid (Vitamin C) (271). Hexosamines (274). Streptomycin (275).

C. Oligosaccharides (276). Structure of disaccharides (277). Carbohydrases and determination of glycosidic bond configuration (281). Chemical syntheses of disaccharides (283). Enzymatic syntheses of glycosides and disaccharides (285). Some important oligosaccharides (286). Trisaccharides and tetrasaccharides (288).

D. Polysaccharides (289).

Cellulose (289). Structure of cellulose (290). Physical properties and reactions (297). Technology of cellulose and of its derivatives (301).

Amidon and glycogene (305). Separation. Physical aspect (306). Amylose and amylopectine (307). Structure of amidon (307). Enzymatic hydrolysis of the amidon type polysaccharides (312). Enzymatic syntheses of polysaccharides of the amidon class (315).

E. Other natural polysaccharides (317). Pentosans (317). Hexosans (318). Polyuronides (320). Nitrogen containing polysaccharides (322). Polysaccharides containing sulphate groups (323).

3. Phenolic aldehydes and ketones (323). Properties (327). Individual members (327). Phenolic ketones (328). Vegetal compounds having C_6-C_3 and $C_6-C_3-C_6$ skeletons (330).

4. Tropolone and tropone (332). Tropolone (332). Tropone (337). Benzotropolones (338).

V. **Compounds Containing Nitrogen Functions besides other Functional Groups**..... 340

1. Amino-alcohols (340). Halogenoalkylamines (341). Ethylenimines (Aziridines) (342). N-Alkylated amino-alcohols (342). Ephedrine (344). Chloramphenicol (Chloromycetine) (345).

2. Aminophenols (346). Methods of preparation (346). Properties (347). Diazophenols (quinondiazides) (348). Natural hydroxy derivatives of phenylethylamine (348).

3. Aminoaldehydes and aminoketones (351).

4. Amino acids (353). Natural amino acids (353). Syntheses of amino acids (355). Physical properties, structure and electrochemistry of amino acids (366). Reactions and derivatives (371). Stereochemistry of amino acids (377). Biochemistry of amino acids (380). Important individual members (385). Glycocol (385). L(+)-alanine (387). Aspartic and glutamic acids (388). Serine (388). Tirosine (389). Cysteine and cystine (392). Methyonine (392). Penicillamine (393). Ornitine and arginine (393). Tryptophan (395). Rare natural amino acids (395). Aromatic amino acids (397).

Peptides (397). Syntheses of peptides (398). Properties (402). Peptides from proteins (402). Natural peptides (403).

Proteins (406). Isolation and purification (407). Composition of proteins (408). Polypeptidic structure of proteins (410). Proteins as zwitter ions (412). Enzymatic hydrolysis of proteins (413). Molecular weights of proteins (416). Amino acids sequence in polypeptidic chains (419). Structure of natural proteins (422). Identification and determination (427). Survey of protein biochemistry (428). Important proteins (429). Soluble proteins (429). Insoluble (fibrous) proteins (433). Proteides (Conjugated proteins) (435). Viruses (438).

5. Nitro derivatives and sulphonic acids of aromatic amines (439). Nitroanilines (439). Aniline sulphonic acids (441). Sulphanilamides ("sulphamides") with antimicrobian action (443).

6. Hydroxyazo and aminoazo aromatic compounds (azo dyes) (444). Intermediates in the industry of azo dyes (445). Azo dyes (446). Basic monoazo dyes (446). Acid monoazo dyes (448). Disazo and polyazo dyes (449). Mordant azo dyes (453). Developing azo dyes (456). Outline on dyes and dyeing processes (457).

VI. Quinones and Quinonic Dyes 462

1. Quinones (462). Common quinones (463). Quinhydrones (466). Redox potential of quinones (467). Reactions of quinones (469). Benzenoid-quinonoid tautomerism (474). Indicators (478).

2. Hydroxyquinones (480). Hydroxy-*p*-benzoquinones (480). Hydroxynaphthoquinones (482).

3. Quinone imines. Indophenols and indamines (484). Indophenols and indamines (486).

4. Semiquinones (quinoid radical ions) (490). Wurster dyes (491).

5. Oxazinic, thiazinic and phenazinic dyes (azinic dyes) (493). Historical (494). Oxazinic dyes (494). Thiazinic dyes (495). Phenazinic dyes (496). Sulphur dyes (499).

6. Quinomethanes (methylenquinones) (500). Diphenylquinomethane (502). Tetraphenylquinodimethane (503).

7. Diphenyl- and triphenylmethane dyes (504). Diphenylmethane dyes (504). Triphenylmethane dyes (505). Basic triphenylmethane dyes with two auxochromes (508). Basic triphenylmethane dyes with three auxochromes (509). Acid triphenylmethane dyes (512). Phthaleins (513). Xanthene and acridine dyes (514).

8. Antraquinone and antraquinone dyes (516). Substituted antraquinone derivatives (518). Antraquinone dyes (519). Acidic antraquinone dyes and synthetic fiber dyestuffs (523). Vat antraquinone dyes (523).

Electronic spectra and structure of organic compounds (528). Colour as subjective phenomenon (528). Absorption spectra (529). Nomenclature (530). Factors determining the absorption of light (531). Empirical ultraviolet spectroscopy (534). Absorption of light by simple chromophores (534). Absorption of light by conjugated chromophores (537). Conjugated chromophore systems (539). Absorption of light by aromatic compounds (541). The influence of substituents on chromophores (543). Steric influences on light absorption (545). Ionic chromophores (545). Cationic chromophore dyes (547). Anionic chromophore dyes (552). Dyes with nonionic chromophores (554).

PART V

HETEROCYCLIC AROMATIC COMPOUNDS

Main types of heterocyclic aromatic compounds (559). Six membered heterocyclic rings (560). Five membered heterocyclic rings (562). Nomenclature (566).

I. Monoheteroatomic Five Membered Rings 567

1. Furan group (567). Methods of preparation (567). Properties. Reactions (568). Hydrogenated furan derivatives (574). Coumarone (Benzofuran) (575). Diphenylenoxide (576).

2. Thiophene group (577). Methods of preparation (577). Properties and reactions (568). Thionaphthene (benzothiophene) (581).

3. Pyrrole group (582). Origins and syntheses (582). Properties and reactions (584). Hydrogenated pyrrole derivatives (588). Dipyrrylmethanes and dipyrrylmethene dyes (590). Macrocyclic pyrrole compounds (592). Blood pigment (594). Other natural hemines (598). Natural porphyrins. Synthesis and degradation of hem *in vivo* (599). Chlorophyll (601). Porphyrins from petroleum and natural bitumens (605). Vitamin B_{12} and related compounds (605).

4. Indole, carbazole and isoindole groups (607). Methods of preparation (607). Properties, reactions and derivatives (611). Methylindoles (612). Indole derivatives (613). Indolenines (615). Indolines (618). Oxindoles (619). Indoxyls (621). Isatin (622). Indigo (623). Indigoid dyes (627). Carbazole group (628). Isoindole group (630).

II. Polyheteroatomic Five Membered Rings 632

Oxazole group (632). Isoxazole group (633). Thiazole group (635). Penicillin (635). Benzothiazole (636). Imidazole group (637). Imidazole tautomerism (640). Some important imidazoles (641). Hydrogenated imidazole derivatives (642). Benzimidazole group (644). Pyrazole group (645). Hydrogenated pyrazole derivatives (647). Indazole group (649). Oxadiazole (furodiazole) group (650). Triazole group (651). Benzotriazole (azimidobenzene) (651). 1,2,4- and 1,3,4-Triazoles (symmetrical triazoles) (652). Nitrone and other mesoionic compounds. Sydnones (652). Tetrazole group (653). Pentazoles (655). Azole syntheses by 1,3-dipolar cycloadditions (655).

III. Monoheteroatomic Six Membered Rings 658

1. Pyrans, pyrones and pyrylium salts (658). Pyrylium salts (658). Pyrones (661). Dihydropyrans (664).

2. Benzopyran group (666). Main types of compounds (666). Coumarin group (667). Chromone and flavone group (668). Benzopyrylium salts and chromenols (671). Hydrogenated benzopyran derivatives. Catechins (675).

3. Xanthene group (676).

4. Pyridine group (680). Preparation of pyridine and of alkyl-pyridines (681). Properties and structure (683). Pyridine nitration and sulphonation (685). Halogenated pyridine derivatives (685). Aminopyridines (686). Hydroxypyridines. Pyridones (688). Opening of pyridine ring (691). Reactions of alkyl-pyridines (692). Acids of the pyridine group (694). Pyridoxine (Vitamin B_6) and related natural compounds (695). Dipyridyls (696). Hydrogenated pyridine derivatives (697).

5. Quinoline group (699). Synthetic methods of the quinoline ring (699). Properties and reactions (703). Alkylated and acylated, quaternarry, quinoline derivatives (705). Acids of the quinoline group (707). Antimalarial drugs (708). Quinoline dyes (708). Hydrogenated quinoline derivatives (710).

6. Isoquinoline group (711). Properties (712).

7. Acridine, phenanthridine and related heterocyclic compounds (714). Acridine (714). Phenanthridine (716). Phenanthrolines (716).

8. Bicyclic compounds with one common nitrogen atom (716).

IV. Polyheteroatomic Six Membered Rings 719

1. Oxazines and thiazines (719). Phenoxazines (719). Phenothiazine (720).

2. Pyridazines, pyrazines, triazines and tetrazines (721). Pyridazine (1,2-diazine) (721). Benzopyridazines (722). Pyrazine (1,4-diazine) (722). Quinoxaline (723). Phenazine (724). Triazines (726). Tetrazines (726).

3. Pyrimidine group (727). Synthetic methods in the pyrimidine group (728). Properties and structure (730). Hydroxy and aminopyrimidine behaviour (731). Uracil and its derivatives (733). Barbituric acid and its derivatives (733). Alloxan and related compounds (734). Thiamine or aneurine (Vitamin B_1) and cocarboxylase (736). Quinazoline group (737).

4. Purine group (738). Oxidative degradation of uric acid (739). Syntheses (740). Functional group transformation inside the purine group (742). Important individual members of the purine group (744).

5. Nucleic acids. Nucleotidic coenzymes (747). Genes and biological synthesis of proteins (750). Mono- and dinucleotides with coenzyme function (753). Adenosin 5′-mono-, di- and triphosphoric acids (753). Pyridine nucleotides (DPN and TPN) (756). Coenzyme A (757).

6. Pteridines. Alloxazines. Flavins (759). Pteroylglutamic acid (760). Folinic acid (761). Alloxazine and its derivatives (761). Riboflavin (Vitamin B_2) and flavinic nucleotides (761).

Enzymes and enzymatic reactions (764). Brief history (764). Proteic nature of enzymes (765). Catalytic effect of enzymes (766). Enzyme classification (777). Important enzymes (777). Hydrolases (777). Transferases (778). Oxidoreductases (780). Liases and synthesases (782). Isomerases and racemases (782).

PART VI

TWO CLASSES OF NATURAL COMPOUNDS

A. Natural Compounds with Polyisoprenic Skeleton (Isoprenoids) 783

I. Terpenoids 785

1. Noncyclic monoterpenoids (797). Hydrocarbons (787). Alcohols and aldehydes with one double bond (787). Alcohols and aldehydes with two double bonds (788). Structure and chemical behaviour of noncyclic terpenoids (790). Cyclisation of noncyclic terpenoids (792).

2. Monocyclic monoterpenoids (786). Monocyclic terpens (797). Structure of monocyclic monoterpenoids (797). Alcohols of the monocyclic monoterpenoid group (802). Diols, oxides and peroxides (804). Ketones of the monocyclic monoterpenoid group (805).

3. Bicyclic monoterpenoids (808).

Thujane group (809).

Carane group (810).

Pinane group (812).

Bornane and isocamphane groups (815). Hydrocarbons and halogenated derivatives of the bornane and isocamphane group (816). Alcohols of the bornane and isocamphane group. Borneols (819). Steric configurations (820). Wagner-Meerwein rearrangement (821). Ketones of the bornane and isocamphane groups (823).

Fenchane and isobornilane groups (829).

4. Sesquiterpenoids (829). Noncyclic sesquiterpenoids (829). Cyclic sesquiterpenoids (831). Monocyclic sesquiterpenoids (831). Bi- and tricyclic sesquiterpenoids (832). Azulenes (836).

5. Diterpenoids. Triterpenoids (838). Phytol (838). Acids from coniferous resin (840). Triterpenoids (841). Cyclic triterpenoids (842). Quinones, chromanols and chromenols with isoprenoid chains (843).

II. Carotenoids 846

Carotenoid hydrocarbons (847). Xanthophylls (853). Carotenoid group oxides (856). Ketones of the carotenoid group (856). Acids of the carotenoid group (858). Carotenoid *cis-trans* isomerism (858). Vitamin A (859).

III. Steroids 862

1. Sterols and bile acids (864). Stereoisomerism of sterols (865). Conformation effects in steroids (867). Bile acids (869). Structure of cholesterol and bile acids (870). Phytosterols, mycosterols, marine sterols (878). Vitamins D (calciferols) (879). Methylsterols (tetracyclic triterpenoids) (882).

2. Sex hormones (883).

Oestrogen hormones (885).

Androgen hormones (890).

Gestogen hormones (893).

3. Corticosteroid hormones (895). Compounds with corticosteroid activity (896).

4. Genins (Cardiotonic glycosides. Saponins) (899). Cardiotonic glycosides (899). Steroids from white squill and toad poisons (901). Steroid saponins (901).

Isoprenoid biosynthesis (903).

IV. **Polyterpenoids** 907

Natural rubbers of technical importance (907). Structure of rubber (908). Properties of rubber (910). Vulcanisation of rubber (914). Rubber technology (915).

Synthetic rubbers (917). Historical (917). Raw materials (917). Main types of synthetic rubbers (918).

B. **Alkaloids** 920

History and definition (920). Biogenesis and occurrence (922). Natural state, isolation (923).

1. Alkaloids with pyrrolidine ring (923).

2. Alkaloids with pyperidine or pyridine ring (924). Alkaloids of hemlock (924). Monocyclic alkaloids of pomegranate root bark (925). Alkaloids of Lobelia inflata (926). Alkaloids of Areca nut (926). Alkaloids of castor-oil (927).

3. Alkaloids with pyridine-pyrrolidine or pyridine-piperidine ring linkage (929).

4. Alkaloids of tropane and pseudopelletierine group (932). Tropane alkaloids (932). Alkaloids of solanaceous plants (933). Coca alkaloids (937). Stereochemistry of tropane alkaloids (939). Alkaloids of pomegranate root (941).

5. Alkaloids with quinoline and quinuclidine rings (942). Alkaloids of the Cinchona bark (942). Structure (943). Syntheses (947). Stereochemistry of the quinine group alkaloids (950).

6. Alkaloids with isoquinoline ring (952). Alkaloids of Anhalonium (952). Opium alkaloids (953). Alcaloids of the 1-benzylisoquinoline group (953). Alkaloids of the 1-phthalideisoquinoline group (955). Alkaloids of Berberis (958). Alkaloids of morphine group (960).

7. Alkaloids with indole ring (966). Alkaloids of the indolino-pyrrolidine group (966). Alkaloids related to lysergic acid (967). Indole alkaloids with tricyclic structure (carboline group) (970). Indole alkaloids with tetra- and pentacyclic structures (972). Indole alkaloids with heptacyclic structure (alkaloids of Strychnos) (977).

8. Alkaloids with imidazole ring (978). Jaborandi alkaloids (978).

9. Alkaloids with pyrrolizidine ring (980). Structure of necines (980). Structure of necic acids (982). Structure of alkaloids (984).

10. Alkaloids of the quinolizidine group (985).

11. Alkaloids with steroid structure (989).

Subject Index 991

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ IV

СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ ИЛИ НЕСКОЛЬКИМИ РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ (СМЕШАННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ)

I. Соединения, содержащие галоид и нитро-группу наряду с другими функциональными группами 1

1. Галоидоспирты (галогидрины) (1).

2. Галоидофенолы (3).

3. Галоидоальдегиды и галоидокетоны (5).

4. Галоидозамещенные кислоты (8). Методы получения (8). Свойства (10). Главные представители класса (11).

5. Фенолсульфокислоты. Нитрофенолы (13). Нитрофенолы (13). Молекулярные комплексы ароматических нитросоединений (16).

Соотношения между строением и реакционной способностью органических молекул 18

Термодинамический контроль и кинетический контроль (19).

A. Соотношения между строением и силой кислот и оснований (20). Предельные монокарбоновые кислоты (20). Непредельные кислоты (20). Ароматические амины и фенолы. Замещенные бензойные кислоты (24). Орто-эффекты. Стерические эффекты (27).

B. Ориентация в электрофильном ароматическом замещении (28). Исторический очерк (28). Наблюдения и измерения (29). Механизм ориентации замещения в бензольном ядре (31). Более тонкие ньюансы в реакционной способности *орто*, *мета* и *пара* положений (37).

C. Ароматическое нуклеофильное замещение (39). Мономолекулярный механизм (40). Бимолекулярный механизм (40). Замещéния, которым предшествуют отщепление. Арины (42).

D. Реакции боковых цепей (44). Влияние заместителей ядра на реакционную способность боковой цепи (44).

I. Альдегидокислоты и кетокислоты 49

1. α-Альдегидо- и α-кетокислоты (49). α-Кетокислоты (50). Дикарбоновые α-кетокислоты (52).

2. β-Альдегидо- и β-кетокислоты (53). Сложноэфирная конденсация (54). Механизм реакций сложноэфирной конденсации (60). Другие реакции образования β-кетоэфиров и β-дикетонов 62). Таутомерия β-кетоэфиров и β-дикетонов (63).

Металлические производные β-кетоэфиров и сходных соединений (67). Реакции β-кетоэфиров и β-дикетонов (70). Главные представители класса (79). β-Дикетоны (83). Эфиры β-альдегидокислот и β-альдокетоны (84).

Таутомерия. Прототропия. Карбанионы (84). Прототропия (85). Кето-энольные равновесия (85). Двойственная реакционная способность ионов энолата (89). Галогенирование кетонов, катализированое кислот и оснований (93). Стереохимия карбанионов (95).

3. Высшие альдегидокислоты и кетокислоты (97). Общие способы получения (97). γ-Кетокислоты (98). *о*-фталальдегидокислота (100).

III. Оксикислоты 101

1. Оксикарбоновые кислоты (101). Свойства (103). Главные представители класса. Моноксимонокарбоновые кислоты (106).
Ди- и поликарбоновые оксикислоты (109).

Лактоны (114). β-Лактоны (114). γ- и δ-лактоны (115). Макроциклические лактоны (117). Фталиды (118). Гиберелины (120)

Эпоксикислоты (глицидные кислоты) (121).

Тиогликолевая кислота и некоторые её производные (121). Стереохимия (часть II) (123).

A. Рацематы (123). Расщепление рацематов в энантиомерах (124). Рацемизация (127). Асимметрическое превращение (128).

B. Относительные и абсолютные конфигурации (129). Абсолютные конфигурации (129). Относительные конфигурации (129). Определение относительной конфигурации (131).

C. Стерические эффекты в химических реакциях (135). Стерические затруднения (135). Асимметрические синтезы (138).

D. Стереохимия реакции замещения (142). Обращение конфигурации в нуклеофильном замещении у насыщенного углеродного атома. (142). Эффекты соседства (147). Эффекты конформаций (149).

E. Стерические эффекты в реакциях присоединения и отщепления (152). Взаимное превращение геометрических изомеров (152). Стереохимия образования и открытия эпоксидного кольца (154). *транс*-Присоединение по двойной связи C=C (156). *цис*-Присоединение по двойной связи C=C (159). Стереохимия реакций отщепления (159). Присоединения к, и замещения ведущие к тройным связям (162). Соотношения между конформации и реакционной способностью производных циклоалканов (163).

F. Перициклические реакции (165). Реакции циклоприсоединения (166). Электроциклические реакции (172). Сигматропные реакции (176).

2. Фенолкарбоновые кислоты (178). Методы получения (178). Свойства (180). Главные представители (181). Диоксибензойные кислоты (182). Триоксибензойные кислоты (184). Оксикоричные кислоты и их производные (185). Депсиды (186).

Природные и синтетические танины (189). Производные галловой кислоты — составные части танинов (190). Галлотанины (191). Эллаготанины (193). Дубление кожи (195). Синтетические танины (197).

IV. Оксиальдегиды и оксикетоны 199

1. Монооксиальдегиды и монооксикетоны (199). α-Оксиальдегиды (199). α-Оксикетоны (200). Свойства α-оксикарбонильных соединений (203). β-Оксиальдегиды (альдолы) и β-оксикетоны (кетолы) (207). γ- и δ-оксиальдегиды и кетоны (208).

2. Углеводы (209).

A. Моносахариды (210). Строение моносахаридов (212). Физические свойства (221). Реакции и производные (221). Реакции взаимного превращения моносахаридов (237). Установление стерической конфигурации моносахаридов (240). Важнейшие моносахариды. Триозы (244). Пентозы (245). Гексозы (246). Дезоксисахары (248). Биохимические превращения моносахаридов (249). Полные (химические) синтезы моносахаридов (261). Фотосинтез углеводов в растениях (262).

B. Соединения, родственные моносахаридам (266). Тетриты, пентиты и гекситы (266). Природные гликозиды (268). Аскорбиновая кислота (Витамин С) (271). Гексозамины (274). Стрептомицин (275).

C. Олигосахариды (276). Строение дисахаридов (277). Карбогидразы и определение конфигурации гликозидной связи (281). Химические синтезы дисахаридов (283). Ферментативные синтезы гликозидов и дисахаридов (285). Важнейшие олигосахариды (286). Трисахариды и тетрасахариды (288).

D. Полисахариды (289).

Целлюлоза (289). Строение целлюлозы (290). Физические свойства и реакции (297). Технология целлюлозы и её производных (301).

Крахмал и гликоген (305). Выделение. Внешний вид (306). Амилоза и амилопектин (307). Строение крахмала (307). Ферментативный гидролиз полисахаридов типа крахмала (312). Ферментативные синтезы полисахаридов класса крахмала (315).

E. Другие природные полисахариды (317). Пентозаны (317). Гексозаны (318). Полиуронриды (320). Азот-содержащие полисахариды (322). Полисахариды с сульфатными остатками (323).

3. Альдегидофенолы и кетофенолы (323). Свойства (327). Главные представители класса (327). Кетофенолы (328). Растительные вещества с скелетами C_6-C_3 и C_6-C_3-C_6 (330).

4. Трополон и тропон (332). Трополон (332). Тропон (337). Бензотрополоны (338).

V. Соединения с азотсодержащими и другими функциональными группами 340

1. Аминоспирты (340). Галоидалкиламины (341). Этиленимины (азиридины) (342). N-Алкилированные аминоспирты (342). Эфедрин (344). Хлорамфеникол (хлоромицетин) (345).

2. Аминофенолы (346). Способы получения (346). Свойства (347). Диазофенолы (хинондиазиды) (348). Природные оксипроизводные фенил-тиламина (348).

3. Аминоальдегиды и аминокетоны (351).

4. Аминокислоты (353). Природные аминокислоты (353). Синтезы аминокислот (355). Физические свойства, строение и электрохимия аминокислот (366). Реакции и производные (371). Стереохимия аминокислот (377). Биохимия аминокислот (380). Главные представители класса (385). Гликоколь (385). L (+)-Аланин (387). Аспарагиновая и глутаминовая кислоты (388). Серин (388). Тирозин (389). Цистеин и цистин (392). Метионин (392). Пенициллами́н (393). Орнитин и аргинин (393). Триптофан (395). Менее распространенные природные аминокислоты (395). Ароматические аминокислоты (397).

Пептиды (397). Синтезы пептидов (398). Свойства (402). Пептиды из белков (402). Природные пептиды (403).

Белки (протеины) (406). Выделение и очистка (407). Состав белков (408). Полипептидное строение белков (410). Белки как амфотерные ионы (412). Ферментативный гидролиз белков (413). Молекулярные веса белков (416). Последовательность аминокислот в полипептидных цепях (419). Строения природных белков (422). Реакции открытия и определения (427). Из биохимии белков (428). Важнейшие белки (429). Растворимые белки (429). Нерастворимые белки (волокнистые) (433). Протеиды (сопряжённые протеины) (435). Вирусы (438).

5. Нитропроизводные и сульфокислоты ароматических аминов (439). Нитроанилины (439). Сульфокислоты анилина (441). Сульфаниламиды (сульфамиды) с антибактериальным действием (443).

6. Ароматические оксиазо- и аминоазопроизводные (азокрасители) (444). Промежуточные продукты производства азокрасителей (445). Азокрасители (446). Основные моноазокрасители (446). Кислотные моноазокрасители (448). *бис*-Азокрасители и *поликис*-Азокрасители (449). Протравные азокрасители (453). Проявляющиеся азокрасители (456). Общие сведения о красителях и о способах крашения (457).

VI. Хиноны и хиноновые красители 462

1. Хиноны (462). Важнейшие хиноны (463). Хинхидроны (466). Окислительно-восстановительный потенциал хинонов (467). Реакции хинонов (469). Бензоидно-хиноидная таутомерия (474). Об индикаторах (478).

2. Оксихиноны (480). Окси-*р*-бензохиноны (480). Оксинафтохиноны (482).

3. Хинонимины. Индофенолы и индамины (484). Индофенолы и индамины (482).

4. Семихиноны (хиноновые радикал-ионы) (490). Красители Вурстера (491).

5. Оксазиновые, тиазиновые и феназиновые красители (азиновые красители) (493). Исторический очерк (494). Оксазиновые красители (494). Тиазиновые красители (495). Феназиновые красители (496). Сернистые красители (499)

6. Хинометаны (метиленхиноны) (500). Дифенилхинометан (фуксон) (502). Тетрафенилхинодиметан (503).

7. Дифенил- и трифенилметановые красители (504). Дифенилметановые красители (504). Трифенилметановые красители (505). Основные трифенилметановые красители с двумя ауксохромами (508). Основные трифенилметановые красители с тремя ауксохромами (509). Кислотные трифенилметановые красители (512). Фталеины (513). Ксантеновые и акридиновые красители (514).

8. Антрахинон и антрахиноновые красители (516). Замещенные производные антрахинона (518). Антрахиноновые красители (519). Кислотные антрахиноновые красители и красители для некоторых искусственных и синтетических волокон (523). Кубовые антрахиноновые красители (523).

Соотношения между электронными спектрами и строением органических соединений (528). Цвет как субъективное явление (528). Спектры поглощения (529). Терминология (530). Факторы определяющие поглощения света (531). Эмпирическая ультрафиолетовая спектроскопия (534). Поглощение света в простых хромофорах (534). Поглощение света в сопряжённых хромофорах (537). Сопряжённые хромофорные системы с различными хромофорами (539). Поглощение света в ароматических соединениях (541). Влияние заместителей на хромофоры (543). Стерические влияния на поглощение света (545). Ионные хромофоры (545). Карсители с катионным хромофором (547). Красители с анионным хромофором (552). Красители с неионным (амфотерным) хромофором (554).

ЧАСТЬ V

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

Главные типы ароматических гетероциклических соединений (559). Гетероциклы с шестичленными циклами (560). Гетероциклы с пятичленными циклами (562). Номенклатура (566).

I. Моногетероатомные пятичленные циклы 567

1. Группа фурана (567). Способы получения (567). Свойства. Реакции (568). Гидрированные производные фурана (574). Кумарон (бензофуран) (575). Окись дифенилена (576).

2. Группа тиофена (577). Способы получения (577). Свойства и реакции (578). Тионафтен (бензотиофен) (581).

3. Группа пиррола (582). Происхождение и синтезы (582). Свойства и реакции (584). Гидрированные производные пиррола (588). Дипиррилметаны и дипиррилметановые красители (590). Макроциклические пиррольные производные (592). Краситель крови (594). Другие природные гемины (598). Природные порфирины. Синтез и распад гема в организме (599). Хлорофилл (601). Порфирины нефти и природных битумов (605). Витамин B_{12} и природные ростворенные вещества (605).

4. Группы индола, карбазола и изоиндола (607). Способы получения (607). Свойства, реакции и производные (611). Метилиндолы (612). Производные индола (613). Индоленины (615). Индолины (618). Оксииндолы (619). Индоксилы (621). Изатин (622). Индиго (623). Красители, находящиеся в родстве с индиго. Индигоиды (627). Группа карбазола (628). Группа изоиндола (630).

II. Пятичленные полигетероатомные циклы 632

Группа оксазола (632). Группа изоксазолов (633). Группа тиазола (635). Пенициллин (535). Бензотиазол (636). Группа имидазола (637). Таутомерия имидазолов (640). Главнейшие имидазолы (641). Гидрированные производные имидазола (642). Группа бензимидазола (644). Группа пиразола (645). Гидрированные производные пиразола (647). Группа индазола (649). Группа оксадиазолов (фуродиазолов) (650). Группа триазолов (651). Бензотриазол (азимидобензол) (651). 1,2,4-и 1,3,4-Триазолы (симметрические триазолы) (652). Нитрон и другие мезоионные соединения. Сидноны (652). Группа тетразола (653). Пентазолы (655). Синтезы азолов с помощью 1,3-диполярных циклоприсоединений (655).

III. Шестичленные моногетероатомные циклы 658

1. Пираны, пироны и пирилиевые соли (658). Пирилиевые соли (658). Пироны (661). Дигидропираны (664).

2. Группа бензопирана (666). Главные типы (666). Группа кумарина (667). Группа хромона и флавона (668). Соли бензопирилия и хроменолы (671). Гидрированные производные бензопирана. Катехины (675).

3. Группа ксантена (676).

4. Группа пиридина (680). Получение пиридина и алкилпиридинов (681). Свойства и строение (683). Нитрование и сульфирование пиридина (685). Галоидопроизводные пиридина (685). Амино-пиридины (686). Оксипиридины. Пиридоны (688). Расщепление пиридинового цикла (691). Реакции алкилпиридинов (692). Кислоты группы пиридина (694). Пиридоксин (витамин B_6) и родственные природные продукты (696). Дипиридилы (696). Гидрированные производные пиридина (697).

5. Группа хинолина (699). Способы синтеза хинолинового кольца (699). Свойства и реакции (703). Алкильные и ацильные четвертичные производные хинолина (705). Кислоты группы хинолина (707). Противомалярийные препараты (708). Красители группы хинолина (708). Гидрированные производные хинолина (710).

6. Группа изохинолина (711). Свойства (712).

7. Акридин, фенантридин и родственные гетероциклические соединения (714). Акридин (714). Фенантридин (716). Фенантролины (716).

8. Бициклические соединения с общим атомом азота (716).

IV. Шестичленные полигетероатомные циклы 719

1. Оксазины и тиазины (719). Феноксизин (719). Фенотиазин (720).

2. Пиридазины, пиразины, триазины и тетразины (721). Пиридазин (1,2-диазин) (721). Бензопиридазины (722). Пиразин (1,4-диазин) (722). Хиноксалин (723). Феназин (724). Триазины (726). Тетразины (726).

3. Группа примидина (727). Синтетические методы получения группы пиримидина (728). Свойства и строение (730). Поведение окси-и аминопиримидинов (731). Урацил и его производные (733). Барбитуровая кислота и её производные (733). Аллоксан и родственные соединения (734). Тиамин или аневрин (витамин B_1), и кокарбоксилаза (736). Группа хиназолина (737).

4. Группа пурина (738). Окислительный распад мочевой кислоты (739). Синтезы (740). Взаимные превращения пуринов (742). Главные представители группы пуринов (744).

5. Нуклеиновые кислоты. Нуклеотидные коферменты (747). О генах и биологическом синтезе протеинов (750). Моно- и динуклеотиды, выполняющие функции коферментов (753). Аденозин-5′-моно, ди-и трифосфорные кислоты (753). Пиридиннуклеотиды (ДРНК и РНК) (756). Кофермент А (757).

6. Птеридины. Аллоксазины. Флавины (759). Птероилглутаминовая кислота (760). Фолиновая кислота (761). Аллоксазин и его производные (761). Рибофлавин (витамин B_2) и флавиновые нуклеотиды (761).

Ферменты и ферментативные реакции (764). Краткий исторический очерк (764). Белковый характер ферментов (765). Каталитическое действие ферментов (766). Классификация ферментов (777). Главнейшие ферменты (777). Гидролазы (777). Трансферазы (778). Оксидо-редуктазы (780). Лиазы и синтеазы (782). Изомеразы и рацемазы (782).

ЧАСТЬ VI

ДВА КЛАССА ПРИРОДНЫХ ПРОДУКТОВ

A. Природные продукты с полиизопреновым скелетом (изопреноиды) 783

I. Терпеноиды 785

1. Ациклические монотерпеноиды (787). Углеводороды (787). Спирты и альдегиды с одной двойной связью (787). Спирты и альдегиды с двумя двойными связями (788). Строение и химическое поведение ациклических терпеноидов (790). Циклизация ациклических терпеноидов (792).

2. Моноциклические монотерпеноиды (796). Моноциклические терпены (797). Строение моноциклических терпеноидов (797). Спирты группы моноциклических терпеноидов (802). Диолы, окиси и перекиси (804). Кетоны группы монотерпеноидов (805).

3. Бициклические монотерпеноиды (808).

Группа туйана (809).

Группа карана (810).

Группа пинана (812).

Группа борнана и изокамфана (815). Углеводороды и галоидные соединения группы борнана и изокамфана (816). Спирты группы борнана и изокамфана. Борнеолы (819). Пространственные конфигурации (820). Перегруппировка Вагнера-Меервейна (821). Кетоны группы борнана и изокамфана (823).

Группы фенхана и изоборнилана (829).

4. Сесквитерпеноиды (829). Ациклические сесквитерпеноиды (829). Циклические сесквитерпеноиды (831). Моноциклические сесквитерпеноиды (831). Бициклические и трициклические сесквитерпеноиды (832). Азулены (836).

5. Дитерпеноиды. Тритерпеноиды (838). Фитол (838). Кислоты хвойных смол (840). Тритерпеноиды (841). Циклические тритерпеноиды (842). Хиноны, кроманолы и кроменолы с изопреноидными боковыми цепями (843).

II. Каротиноиды 846

Каротиноидные углеводороды (847). Ксантофиллы (853). Окиси группы каротиноидов (855). Кетоны группы каротиноидов (856). Кислоты группы каротиноидов (858). *Цис-транс*-Изомерия каротиноидов. Витамин А. (859).

III. Стероиды 862

1. Стерины и желчные кислоты (864). Стереохимия стеринов (865). Конформационные эффекты у стероидов (867). Желчные кислоты (869). Строение холесте-

рина и желчных кислот (870). Фитостерины, микостерины и морские стерины (878). Витамины D (кальциферолы) (879) Метилстерины (тетрациклические тритерпеноиды) (882).

2. Половые гормоны (883).

Экстрогенные гормоны (885).
Андрогенные гормоны (890).
Гестогенный гормон (893).

3. Кортикостероидные гормоны (895). Соединения с кортикостероидным действием (896).

4. Генины (Кардиотонические гликозиды. Сапонины) (899). Кардиотонические гликозиды (899). Стероиды морского лука и яда жабы (901). Стероидные сапонины (901).

Биосинтез изопреноидов (903).

IV. Политерпеноиды 907

Технические разновидности каучука (907). Строение каучука (908). Свойства каучука (910). Вулканизация каучука (914). О технологии каучука (915).

Синтетические каучуки (917). Исторический очерк (917). Сырья (917). Главные типы синтетических каучуков (918).

В. Алкалоиды 920

Исторический очерк и определение (920). Распространение и биогенезис (922). Природное состояние, выделение (923).

1. Алкалоиды с пирролидиновым ядром. (923).

2. Алкалоиды с пиперидиновым или пиридиновым ядром (924). Алкалоиды болиголова (924). Моноциклические алкалоиды коры гранатового дерева (925). Алкалоиды Lobelia Inflata (926). Алкалоиды плодов ареховой пальмы (926). Алкалоид рицина (927).

3. Алкалоиды с пиридиновым ядром связанным с пирролидиновым или пиперидиновым ядром (929).

4. Алкалоиды группы тропана и псевдопельтьерина (932). Алкалоиды группы тропана (932). Алкалоиды пасленовых (933). Алкалоиды листьев Соса (937). Стереохимия алкалоидов группы тропана (939). Алкалоиды гранатового корня (941).

5. Алкалоиды с хинолиновыми и хинуклидиновыми ядрами (942). Алкалоиды коры Cinсona (942). Строение (943). Синтезы (947). Стереохимия алкалоидов группы хинина (950).

6. Алкалоиды с изохинолиновым ядром (952). Алкалоиды родов Anhalonium (952). Алкалоиды опия (953). Алкалоиды с 1-бензилизохинолиновым ядром. (953). Алкалоиды с 1-фталидизохинолиновым ядром (955). Алкалоиды группы берберина (958). Алкалоиды группы морфина (960).

7. Алкалоиды, содержащие индольное ядро (966). Алкалоиды с индолинопирролидиновым ядром (966). Алкалоиды, производимые лизергиновой кислоты (967). Индольные алкалоиды с трициклическим строением (карболиновое ядро) (970) Индольные алкалоиды с тетра- и пентациклическими структурами (972). Индольные алкалоиды с гептациклическим строением (алкалоиды вида Strychnos) (977).

8. Алкалоиды с имидазольным ядром (978). Алкалоиды вида Jaborandi (978)

9. Алкалоиды с пирролизидиновым ядром (980). Строение нецинов (980). Структура нециновых кислот (982). Строение алкалоидов (984).

10. Алкалоиды с хинолизидиновым ядром (985).

11. Алкалоиды с стероидным ядром (989).

Предметный указатель 991

PARTEA IV

COMBINAȚII CU DOUĂ SAU MAI MULTE FUNCȚIUNI DIFERITE (FUNCȚIUNI MIXTE)

I. COMBINAȚII CU FUNCȚIUNEA HALOGEN ȘI NITRO, ALĂTURI DE ALTE FUNCȚIUNI

Prezența mai multor *grupe funcționale diferite în aceeași moleculă* determină apariția unor proprietăți noi. Numeroasele clase de combinații cu asemenea *funcțiuni mixte* formează obiectul părții a IV-a a cărții de față.

1. HALOGENO-ALCOOLI (HALOHIDRINE)

1,2-Halogeno-alcoolii sau *halohidrinele* se obțin prin reacția dintre olefine și clor, brom sau iod, în prezența apei în exces (iar în cazul iodului și în prezență de oxid de mercur, pentru captarea ionului de iod):

$$R_2C{=}CH_2 + Cl_2 \longrightarrow R_2\overset{+}{C}{-}CH_2Cl + Cl^-$$

$$R_2\overset{+}{C}{-}CH_2Cl + HOH \longrightarrow R_2C(OH){-}CH_2Cl + H^+$$

Alături de halohidrină se mai formează și mici cantități din produsul de adiție al halogenului la olefină.

Dacă se înlocuiește apa, în reacția dintre olefină și halogen printr-un alcool sau un acid carboxilic, se obține un eter sau un ester al halohidrinei:

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}C_6H_5 + Br_2 \xrightarrow{CH_3OH} C_6H_5{-}CH(OCH_3){-}CHBr{-}C_6H_5 + HBr$$

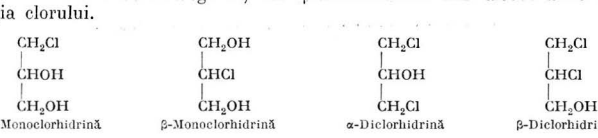
$$CH_2{=}CH_2 + Cl_2 \xrightarrow{CH_3COOH} CH_3{-}CO{-}O{-}CH_2{-}CH_2Cl + HCl$$

Despre mecanismul acestei adiții solvolitice, v. vol. I.

O altă metodă pentru prepararea halohidrinelor constă în tratarea alcoolilor polihidroxilici cu acizii clorhidric, bromhidric sau iodhidric, la cald. Din glicol și acid clorhidric se formează etilenclorhidrina.

Metoda aceasta servește în special la prepararea halohidrinelor poliolilor, de ex. ale glicerinei. Prin tratarea acestui triol cu acid clorhidric, în soluție

apoasă concentrată, se obține *α-monoclorhidrina*. Izomerul acestei substanțe, *β-monoclorhidrina*, se formează (alături de izomerul α) din alcool alilic prin adiție de acid hipocloros. *α-Diclorhidrina* se obține din glicerină, prin saturare cu acid clorhidric gazos, iar *β-diclorhidrina* din alcool alilic prin adiția clorului.



Structura monoclorhidrinelor a fost stabilită prin reducere cu amalgam de sodiu: izomerul α se transformă astfel în propilenglicol, $CH_3—CHOH—CH_2OH$, iar izomerul β în 1,3-propandiol, $HOCH_2—CH_2—CH_2OH$. Structura β-diclorhidrinei decurge clar din reacția ei de formare.

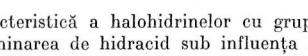
Clorhidrinele se mai pot obține și din etilenoxizi cu acid clorhidric, iar iodhidrinele din clorhidrine și iodură de potasiu.

Halohidrinele sînt lichide. Cele conținînd o singură grupă OH pot fi distilate la presiunea normală (etilenclorhidrina, $ClCH_2CH_2OH$, p.f. 129°), iar cele cu două grupe OH, numai în vid. În apă, halohidrinele se dizolvă ușor sau se amestecă în orice proporție.

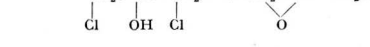
Grupa hidroxil și atomul de halogen din halohidrine arată reactivitate normală. Din etilenclorhidrină și cianură de potasiu se obține nitrilul acidului β-hidroxipropionic sau acidul hidracrilic, din care, prin hidroliză, se formează acest acid:

$$HOCH_2—CH_2Cl + KCN \longrightarrow HOCH_2—CH_2—CN \longrightarrow HOCH_2—CH_2—COOH$$

O reacție caracteristică a halohidrinelor cu grupe hidroxil și halogen învecinate este eliminarea de hidracid sub influența hidroxizilor alcalini și alcalino-pămîntoși. Din etilenclorhidrină se formează în această reacție etilenoxidul, descris în alt loc (vol. I). Prin aplicarea procedeului la diclorhidrine se obține *epiclorhidrina*:

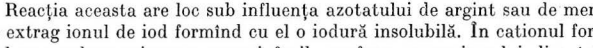


Epiclorhidrina este un ulei insolubil în apă, cu miros dulceag și p.f. 118°. Comportarea chimică se aseamănă cu a etilenoxidului. Cu acid clorhidric conc. trece în α-diclorhidrină, iar cu acid cianhidric dă nitrilul unui hidroxihalogeno-acid:



Epiclorhidrina servește la fabricarea rășinilor epoxi.

La iodhidrine, eliminarea acidului iodhidric este însoțită uneori de o transpoziție intramoleculară, cu formarea unei aldehide (Tiffeneau, 1907), de ex. în cazul iodhidrinei stirenului:



Reacția aceasta are loc sub influența azotatului de argint sau de mercur, care extrag ionul de iod formînd cu el o iodură insolubilă. În cationul format astfel se produce migrarea grupei fenil, conform mecanismului discutat în alt loc (vol. I).

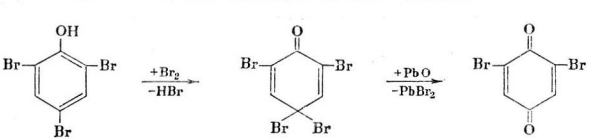
2. HALOGENO-FENOLI

Prin clorurarea directă a fenolului dizolvat în acid acetic glacial sau în cloroform se obține un amestec de *o*-clorfenol și *p*-clorfenol. La fel se comportă fenolul și la bromurare. Cu cantități mai mari de halogen, se obțin derivații 2,4-dihalogenați și 2,4,6-trihalogenați. Continuînd halogenarea în prezența unui catalizator, cum este $SbCl_5$, se poate introduce un al patrulea și un al cincilea atom de halogen, în pozițiile 3 și 5, înlocuindu-se astfel toți atomii de hidrogen ai nucleului.

Pentru a obține *o*-clorfenolul, liber de izomerul *para*, se sulfonează întîi fenolul și se clorurează acidul *p*-fenolsulfonic obținut; grupa sulfonică se elimină apoi cu vapori de apă supraîncălziți.

Ionul de fenoxid reacționează mai ușor cu halogenii decît fenolul liber. Prin tratarea unei soluții diluate de fenol în apă sau unei soluții de fenoxid de sodiu cu apă de brom, se formează instantaneu 2,4,6-tribromfenolul, sub forma unui precipitat alb. Acesta servește la recunoașterea și la dozarea fenolului.

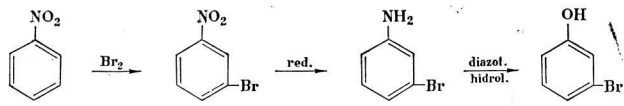
Cu un exces de apă de brom, în soluție diluată, se formează „tribrom-fenol-bromul", o substanță de tipul intermediarilor substituției aromatice electrofile:



Structura tribrom-fenol-bromului rezultă din reacția cu oxidul de plumb, care duce la dibromchinonă. După cum se vede, la bromurarea ionului de fenoxid, al patrulea atom de brom nu intră în poziția *mela*, ca în fenolul liber, ci reacționează în alt mod. Acidul sulfuric concentrat produce o izomerizare a tribrom-fenol-bromului, cu formare de 2,3,4,6-tetrabromfenol.

Iodul nu reacționează direct cu fenolii. Dacă se tratează însă fenolul, în soluție alcalină, cu iod și iodat alcalin, și se acidulează această soluție, se obține un amestec de *o*- și *p*-iodfenol, alături de derivații di- și triiodurați. La același rezultat se ajunge și tratînd fenolul cu iod în prezența oxidului de mercur. Rolul agentului oxidant este de a îndepărta acidul iodhidric format în reacția de substituție.

Halogeno-fenoli puri se obțin și din halogeno-amine aromatice sau din amino-fenoli, prin diazotare și înlocuirea grupei diazo cu hidroxil sau halogen. *m*-Bromfenolul se prepară pe următoarea cale ocolită:



Monoclor- și monobrom-fenolii sînt substanțe lichide sau solide, cu puncte de topire scăzute, distilabile (*o*-clorfenolul, p.t. 9°, p.f. 176°; *p*-clorfenolul, p.t. 43°, p.f. 217°). Clorfenolii au un miros puternic, neplăcut și foarte persistent.

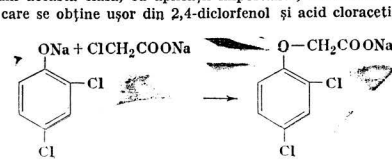
Halogeno-fenolii sînt acizi mai puternici decît fenolii simpli. Ei descompun carbonatul de sodiu, spre deosebire de fenolii simpli.

Prin topirea halogeno-fenolilor cu hidroxizi alcalini se obțin fenoli dihidroxilici; astfel, din *o*-clorfenol se formează pirocatechina. Grupa hidroxil nu mai intră însă numai în locul atomului de halogen, ci toți trei clorfenolii dau la topitura alcalină și resorcină. (Despre mecanismul acestei reacții v. p. 42.)

Unii dintre fenolii halogenați sînt antiseptici foarte eficace. În special servesc în acest scop *p*-clor-*m*-cresolul și *p*-clorxilenolul-sim. (3,5-dimetil-4-clorfenolul).

Pentaclorfenolul (p.t. 189°) este un fungicid puternic, folosit la conservarea lemnului. Se obține din hexaclorbenzen prin hidroliză cu hidroxid de sodiu.

Un derivat din această clasă, cu aplicații importante, este *acidul 2,4-diclorfenoxiacetic*, numit și „2,4-D", care se obține ușor din 2,4-diclorfenol și acid cloracetic, în soluție alcalină:



Acest compus servește ca erbicid selectiv, în agricultură, fiindcă are proprietatea de a omorî dicotiledonatele (din care fac parte majoritatea buruienilor) fără a vătăma monocotiledonatele (graminee, cereale). Se aplică prin stropirea plantelor cu o soluție foarte diluată a sării de sodiu.

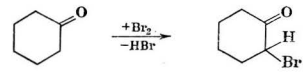
3. HALOGENO-ALDEHIDE ŞI HALOGENO-CETONE

1. *a.* Prin halogenare directă se pot introduce atomi de clor, brom sau iod în moleculele aldehidelor şi cetonelor în poziţia α faţă de grupa carbonil:

$$\underset{\text{Acetonă}}{CH_3{-}CO{-}CH_3} + Cl_2 \longrightarrow \underset{\text{Cloracetonă}}{CH_3{-}CO{-}CH_2Cl} + HCl$$

$$\underset{\text{Acetofenonă}}{C_6H_5{-}CO{-}CH_3} + Br_2 \longrightarrow \underset{\omega\text{-Bromacetofenonă}}{C_6H_5{-}CO{-}CH_2Br} + HBr$$

$$\underset{\text{Metil-etil-cetonă}}{CH_3{-}CO{-}CH_2{-}CH_3} + Br_2 \longrightarrow \underset{\text{3-Brombutanonă}}{CH_3{-}CO{-}CHBr{-}CH_3} + HBr$$



Ciclohexanonă 2-Bromciclohexanonă

Reacţiile formulate mai sus au loc sub influenţa catalizatorilor acizi (de obicei în soluţie apoasă). Cu un exces de halogen se obţin derivaţi dihalogenaţi, trihalogenaţi şi polihalogenaţi. În prezenţa catalizatorilor bazici se formează direct compuşii trihalogenaţi de tipul $R{-}CO{-}CCl_3$, care, sub acţiunea bazelor tari, suferă însă uşor reacţia haloformă (v. mai departe). (Despre mecanismul reacţiilor de halogenare ale cetonelor, v. cap. „Tautomerie. Prototropie. Carbanioni".)

b. Aldehidele alifatice inferioare reacţionează energic cu clorul şi bromul; de aceea se utilizează ca materii prime în reacţiile de halogenare polimerii lor mai puţin reactivi. Astfel, pentru obţinerea bromacetaldehidei se porneşte de la paracetaldehidă. Clorurarea acetaldehidei se efectuează cel mai bine în prezenţa unui acid tare (clorhidric, sulfuric), care polimerizează întîi aldehida la paracetaldehidă. După cantitatea de clor introdusă se pot obţine cloracetaldehida, dicloracetaldehida sau cloralul.

Un procedeu vechi (Liebig), dar încă utilizat, constă în clorurarea etanolului. Se formează întîi acetaldehidă, care reacţionează imediat cu excesul de alcool dînd semiacetal (şi în parte acetal), protejîndu-se astfel grupa carbonil. Reacţia poate fi oprită la oricare din cele trei etape consecutive. Pentru a obţine cloral este necesar să se introducă un exces de clor şi să se ridice temperatura. Din semiacetalul astfel format se pune în libertate cloralul, prin tratare cu acid sulfuric concentrat:

$$C_2H_5OH \xrightarrow[-2H]{Cl_2} CH_3{-}CHO \xrightarrow{C_2H_5OH} CH_3{-}CH\!\!<\!\!\begin{matrix}OH\\OC_2H_5\end{matrix} \xrightarrow[-HCl]{Cl_2}$$

$$ClCH_2{-}CH\!\!<\!\!\begin{matrix}OH\\OC_2H_5\end{matrix} \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} Cl_2CH{-}CH\!\!<\!\!\begin{matrix}OH\\OC_2H_5\end{matrix} \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} Cl_3C{-}CH\!\!<\!\!\begin{matrix}OH\\OC_2H_5\end{matrix}$$

$$Cl_3C{-}CH(OH)OC_2H_5 \xrightarrow{H_2SO_4} Cl_3C{-}CHO + HOC_2H_5$$

La clorurarea etanolului în mediu bazic se formează cu mare ușurință cloralul, care însă nu poate fi izolat din cauza trecerii sale rapide în cloroform (v. mai jos).

2. Aldehide și cetone halogenate se pot obține prin adiția hidracizilor la aldehide și la cetone nesaturate. Din acroleină și acid clorhidric se formează aldehida β-clorpropionică:

$$CH_2{=}CH{-}CHO + HCl \longrightarrow ClCH_2{-}CH_2{-}CHO$$

În aceste adiții, atomul de halogen ocupă poziția cea mai depărtată posibilă față de grupa carbonil.

Prin adiția halogenilor la aldehide și la cetone nesaturate, se obțin derivați carbonilici dihalogenați.

3. Cetone aromatice halogenate se obțin prin reacția Friedel-Crafts. Din benzen și clorura acidului cloracetic, în prezența clorurii de aluminiu, se formează cloracetofenona:

$$C_6H_6 + ClOC{-}CH_2Cl \longrightarrow C_6H_5{-}CO{-}CH_2Cl + HCl$$

Prin această metodă se pot obține și cetone aromatice halogenate în nucleu. Din brombenzen și clorură de acetil se formează *p*-bromacetofenona, fiindcă atomul de halogen legat de un inel aromatic nu reacționează în aceste condiții:

$$BrC_6H_5 + ClOC{-}CH_3 \longrightarrow p\text{-}BrC_6H_4{-}CO{-}CH_3 + HCl$$

Proprietăți. Aldehidele clorurate, cum sînt *cloracetaldehida*, $ClCH_2{-}CHO$ (p.f. 85°) și *dicloracetaldehida*, $Cl_2CH{-}CHO$ (p.f. 90°), sînt lichide distilabile. La fel și cetonele clorurate și bromurate. *ω-Cloracetofenona*, $C_6H_5{-}CO{-}CH_2Cl$, este o substanță cristalizată (p.t. 59°, p.f. 244°).

Cetonele α-monohalogenate, ca de ex. bromacetona și cloracetofenona sînt puternic lacrimogene.

Aldehidele clorurate se polimerizează în același mod ca aldehidele alifatice. Cloralul, de ex., se transformă la conservare într-o masă amorfă solidă, care se poate depolimeriza prin distilare uscată.

Despre tendința aldehidelor clorurate de a forma cu apa produși de adiție stabili, cristalizați, și despre proprietățile acestora s-a vorbit mai înainte (vol. I). Cel mai bine cunoscut dintre acești compuși este *hidratul de cloral*, $Cl_3C{-}CH(OH)_2$; o combinație similară dă și *tricloracetona*, $Cl_3C{-}C(OH)_2{-}{-}CH_3$. Hidratul de cloral este un hipnotic slab.

Cloralul se condensează cu hidrocarburi aromatice, sub influența acidului sulfuric după schema trimoleculară (vol. I). Triclor-difenileta nul format elimină ușor acid clorhidric, la distilare, și trece în diclor-difeniletenă:

$$Cl_3C{-}CHO + \begin{matrix} C_6H_6 \\ C_6H_6 \end{matrix} \xrightarrow{-H_2O} Cl_3C{-}CH\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{matrix} \xrightarrow{-HCl} Cl_2C{=}C\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{matrix}$$

Reacția haloformă. O reacție specifică a aldehidelor și cetonelor trihalogenate la atomul de carbon învecinat cu carbonilul este scindarea lor hidroli-

tică sub acțiunea bazelor. Prepararea bine cunoscută a cloroformului, prin clorurarea etanolului sau a acetonei în prezență de alcalii (vol. I), se bazează pe această reacție:

$$Cl_3C{-}CHO + NaOH \longrightarrow Cl_3CH + HCOONa$$

$$Cl_3C{-}CO{-}CH_3 + NaOH \longrightarrow Cl_3CH + CH_3{-}COONa$$

Bromalul, $Br_3C{-}CHO$, reacționează în mod asemănător sub acțiunea alcaliilor. La triiod-derivați, tendința de rupere a legăturii C—C este atît de pronunțată încît triiodacetaldehida și compușii similari nici nu pot exista (v. prepararea iodoformului).

Mecanismul reacției haloforme este o deslocuire bimoleculară a unui anion prin altul (Hammett):

$$HO^- + \underset{H}{\overset{O}{\overset{\|}{C}}}{-}CCl_3 \longrightarrow HO{-}\underset{H}{\overset{O}{\overset{\|}{C}}} + {}^-{:}CCl_3 \longrightarrow {}^-O{-}\underset{H}{\overset{O}{\overset{\|}{C}}} + HCCl_3$$

Reacția haloformă servește la transformarea metil-cetonelor, cu formula generală $R{-}CO{-}CH_3$, în acizii $R{-}COOH$. Pentru aceasta nu este necesar să se izoleze derivatul trihalogenat, ci se tratează cetona, la rece, cu o soluție alcalină de hipoclorit sau hipobromit de sodiu în exces. Metoda se poate aplica și la metil-cetonele nesaturate, cum este benzilidenacetona, din care se formează acidul cinamic:

$$C_6H_5CH{=}CHCOCH_3 \longrightarrow C_6H_5CH{=}CHCOCCl_3 \longrightarrow C_6H_5CH{=}CHCOOH + HCCl_3$$

Transpoziția Favorski (1894). Cetonele α-halogenate, tratate cu hidroxizi alcalini, se transformă în acizi carboxilici:

$$CH_3{-}CO{-}CH_2Cl \xrightarrow[-Cl^-]{+HO^-} CH_3{-}CH_2{-}COOH$$

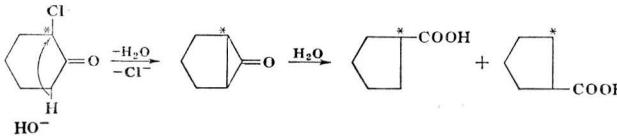
iar cu etoxid de sodiu ele se transformă în esteri:

$$\underset{\displaystyle Br}{\overset{\displaystyle |}{(CH_3)_2C}}{-}CO{-}CH_3 \xrightarrow[-Br^-]{+EtO^-} (CH_3)_2C{-}COOEt$$

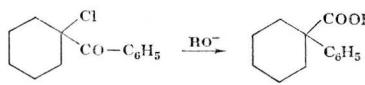
Metoda aceasta este utilă pentru sinteze de acizi, în special cu carboxilul legat de un carbon terțiar.

S-a dovedit că, cel puțin în unele cazuri, transpoziția Favorski decurge printr-un intermediar cu inel ciclopropanonic. Astfel, în cazul α-clorciclohexanonei, intermediarul are o formă simetrică și se poate deci rupe hidrolitic în două moduri diferite, ducînd însă la același produs de reacție. Într-adevăr, marcîndu-se atomul de carbon de care este legat clorul, s-a obținut

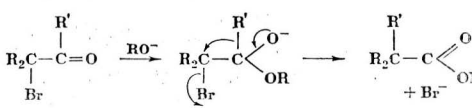
un acid ciclopentan-carboxilic ce conține în părți egale ^{14}C în poziția α și în poziția β față de carboxil (Loftfield, 1950):



Evident acest mecanism nu poate fi valabil la halogeno-cetonele care nu posedă un atom de hidrogen în poziția α, ca de ex. la clorciclohexil-fenil-cetonă (Stevens și Farkas, 1952):



Un mecanism posibil, în acest caz, este:



4. HALOGENO-ACIZI

Metode de preparare. 1. *Halogenare directă. a. Metode homolitice.* Prin acțiunea clorului asupra acidului acetic, la lumina soarelui sau lumină artificială, se obține *acidul cloracetic*, iar prin halogenare mai înaintată, *acizii diclor-* și *tricloracetici:*

$$CH_3—COOH \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} ClCH_2—COOH \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} Cl_2CH—COOH \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} Cl_3C—COOH$$

Omologii acidului acetic dau prin halogenare fotochimică amestecuri de acizi halogenați. Din acid propionic, de ex., se obține, prin clorurare în soluție de tetraclorură de carbon, la lumina soarelui, un amestec greu de separat al acizilor α-clor- și β-clorpropionic:

$$CH_3—CH_2—COOH \longrightarrow \underset{45\,\%}{CH_3—CHCl—COOH} + \underset{55\,\%}{ClCH_2—CH_2—COOH}$$

Din acidul *n*-butiric se obțin, în mod similar, cei trei izomeri α, β, γ, în proporția: 10%, 45% și 45%. Din cauza aceasta metoda clorurării fotochimice se aplică numai rar în sinteze. Rezultate similare se obțin prin clorurarea acizilor cu clorură de sulfuril.

b. Metode heterolitice. Prin halogenarea clorurilor sau bromurilor de acizi se obțin *acizi α-halogenați.* O metodă mult utilizată constă în tratarea acidului organic cu fosfor roșu și brom la început la rece, apoi la 80°. Intermediar se formează tribromura de fosfor care transformă acidul în bromura acidă; aceasta este apoi substituită de brom în poziția α față de carboxil (reacția Hell-Volhard-Zelinski):

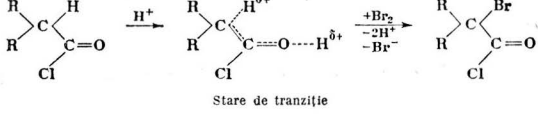
$$R{-}CH_2{-}COOH + P + Br_2 \longrightarrow R{-}CHBr{-}COBr + HPO_3 + HBr$$

Produsul reacției, bromura acidului α-bromurat, se transformă cu apă în acidul liber sau, cu alcool, în esterul acestuia.

O variantă mai modernă a metodei constă în transformarea acidului în clorură acidă, prin tratarea sa cu clorură de tionil, și adăugarea bromului peste acest derivat în stare brută.

Metoda bromurării în poziția α a acizilor are întinse aplicații. Din acid butiric se obține acidul α-brombutiric, din acid stearic acidul α-bromstearic, iar din acid adipic acidul α,α'-dibromadipic etc. Dacă acidul conține doi atomi de hidrogen în poziția α, ambii pot fi înlocuiți cu brom, prin modificarea proporției reactanților și a timpului de reacție. În acidul izobutiric, $(CH_3)_2CH{-}COOH$, nu se poate introduce decît un singur atom de brom, iar acidul trimetilacetic (sau acidul pivalic), $(CH_3)_3C{-}COOH$, nu este substituibil pe această cale. Metoda poate deci servi și pentru stabilirea structurii acizilor.

Reacția Hell-Volhard-Zelinski decurge, cu mare probabilitate, printr-un mecanism de substituție electrofilă directă a atomului de hidrogen din poziția α a clorurii acide. Desprinderea acestui hidrogen ca proton este catalizată de acizi (H. Kwart, 1964):



Stare de tranziție

c. Acidul malonic și esterii săi pot fi halogenați deosebit de ușor prin tratare cu clorură de sulfuril, cu brom, sau cu iod și acid iodic:

$$CH_2(COOH)_2 + Br_2 \longrightarrow BrCH(COOH)_2 + HBr$$

Reacția se aplică și la derivații alchilați ai esterului malonic, care pot fi apoi transformați în acizi monocarboxilici α-halogenați:

$$R{-}CH(COOR)_2 \longrightarrow R{-}CBr(COOR)_2 \longrightarrow R{-}CHBr{-}COOH$$

d. Prin bromurarea acidului benzoic, se obține acidul *m*-brombenzoic. Grupa carboxil fiind un substituent de ordinul II, care îngreuiază substituția, reacția are loc numai la temperatură mai înaltă, în prezență de catalizatori cum este ferul. Acizii benzoici halogenați în pozițiile *orto* și *para* se obțin din clor- sau brom-toluenii respectivi, prin oxidarea grupei metil.

2. Oxidarea halohidrinelor, precum și a aldehidelor halogenate, duce la acizi halogenați. Din cloral se obține prin oxidare cu acid azotic acidul tricloracetic; din aldehida β-clorpropionică se formează, în mod asemănător, acidul β-clorpropionic:

$$Cl_3C—CHO \longrightarrow Cl_3C—COOH$$

$$ClCH_2—CH_2—CHO \longrightarrow ClCH_2—CH_2—COOH$$

3. Acizii nesaturați se transformă în acizi halogenați, prin adiția acizilor clorhidric, bromhidric sau iodhidric. Halogenul intră în poziția cea mai depărtată de carboxil; din acizii α,β-nesaturați se obțin deci acizii β-halogenați:

$$\underset{\text{Acid crotonic}}{CH_3—CH=CH—COOH} + HBr \longrightarrow \underset{\text{Acid β-brombutiric}}{CH_3—CHBr—CH_2—COOH}$$

$$\underset{\text{Acid fumaric}}{HOOC—CH=CH—COOH} + HBr \longrightarrow \underset{\text{Acid bromsuccinic}}{HOOC—CHBr—CH_2—COOH}$$

Prin adiția halogenilor la acizii nesaturați se formează acizii dihalogenați.

4. Hidroxi-acizii, tratați cu hidracizi, trec în acizi halogenați. Din acidul hidracrilic și acid iodhidric se obține acidul β-iodpropionic:

$$HOCH_2—CH_2—COOH + HI \longrightarrow ICH_2—CH_2—COOH + H_2O$$

α-Hidroxi-acizii nu reacționează astfel decît cu pentaclorură sau pentabromură de fosfor.

5. Acizii ioduraţi se pot obține prin schimb de halogen între acizii cloruraţi și bromuraţi sau esterii lor și iodură de sodiu sau de potasiu:

$$ClCH_2—COOH + NaI \longrightarrow ICH_2—COOH + NaCl$$

Proprietăți. Acizii halogenați sînt, în majoritatea lor, substanțe solide, frumos cristalizate, cu puncte de topire joase. Pot fi distilați, cei inferiori la presiunea normală, cei superiori în vid.

În apă, acizii halogenați inferiori sînt solubili. Toți acizii halogenați sînt acizi mai puternici decît acizii nehalogenați corespunzători.

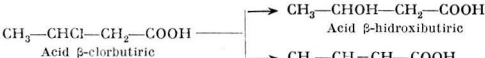
Acizii halogenați, în special acidul tricloracetic și monoiodacetic, au o acțiune corozivă puternică asupra pielei. Esterii acizilor halogenați cum sînt *bromacetatul de etil*, $BrCH_2COOC_2H_5$, și *iodacetatul de etil*, $ICH_2COOC_2H_5$, au proprietăți lacrimogene puternice.

1. Grupa carboxil, în acizii halogenați, reacționează normal și poate fi transformată, prin metodele obișnuite, în halogenuri acide, esteri, amide etc. La fel și atomii de halogen prezintă reacțiile normale.

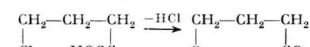
2. Hidroliza alcalină a acizilor halogenați duce în general la hidroxi-acizi. Cum însă diferitele clase de acizi halogenați reacționează caracteristic, reacția cu alcaliile poate servi pentru a stabili poziția atomului de halogen față de carboxil. Acizii α-halogenați se hidrolizează ușor, uneori numai prin încălzire cu apă, și dau α-hidroxi-acizi:

$$\underset{\text{Acid α-brompropionic}}{CH_3—CHBr—COOH} \longrightarrow \underset{\text{Acid lactic}}{CH_3—CHOH—COOH}$$

Acizii β-halogenați reacționează la fel, însă pe lîngă hidroxi-acizi se formează și acizi nesaturați, prin eliminare de hidracid. Această reacție de eliminare poate deveni, în anumite condiții, reacția principală sau unică:

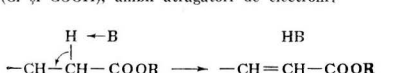


Acizii γ- și δ-halogenați dau, prin tratare cu alcalii, *lactone*:



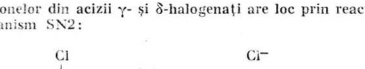
Despre mecanismul reacțiilor de hidroliză a acizilor α-halogenați, v. p. 146.

Formarea ușoară a acizilor nesaturați din acizii β-halogenați, printr-o reacție de eliminare de tip E2 (vol. I), se datorește activării (acidificării) unui proton din poziția α prin cei doi substituenți vecini (Cl și COOH), ambii atrăgători de electroni:

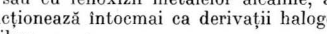


(E2)

Formarea lactonelor din acizii γ- și δ-halogenați are loc prin reacții de substituție intramoleculară cu mecanism SN2:



3. Cu alcoxizii sau cu fenoxizii metalelor alcaline, acizii halogenați, și la fel esterii lor, reacționează întocmai ca derivații halogenați reactivi, dînd eteri ai hidroxi-acizilor:



4. De asemenea, acizii halogenați formează, cu amoniacul, amino-acizi. Cu cianuri alcaline acizii halogenați (sub formă de săruri) reacționează normal, dînd acizi-nitrili. Din acid cloracetic și cianură de sodiu se obține astfel acidul cianacetic, NC—CH_2—COOH sau mononitrilul acidului malonic.

Asemenea reacții ale atomilor de halogen nu se produc, firește, cînd halogenul este legat de un nucleu benzenic, naftalinic etc.

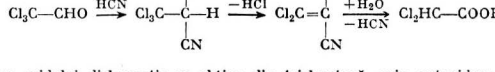
Reprezentanți mai importanți ai clasei. *Acidul monocloracetic*, $ClCH_2$—COOH, formează cristale frumoase, higroscopice, cu p.t. 61°; p.f. 189°.

Se prepară prin clorurarea acidului acetic la întuneric, în prezență de iod, sulf sau fosfor. Industrial acidul monocloracetic se obține din tricloretenă, prin hidroliză cu acid sulfuric de 90%, la 180°:

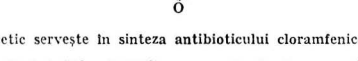
$$Cl_2C{=}CHCl + 2\,H_2O \longrightarrow ClCH_2{-}COOH + 2\,HCl$$

Acidul monocloracetic servește la fabricarea unor medicamente (barbiturice) și erbicide (2,4-D).

Acidul dicloracetic (lichid, p.f. 194°) se prepară prin acțiunea cianurii de potasiu asupra hidratului de cloral. Mecanismul probabil al reacției este următorul (V. Franzen, 1959):



Clorura acidului dicloracetic se obține din tricloretenă, prin autoxidare. Intermediar se formează probabil un epoxid, care se izomerizează:



Acidul dicloracetic servește în sinteza antibioticului cloramfenicol (v. p. 345).

Acidul tricloracetic (p.t. 58°, p.f. 196°) se prepară prin clorurarea directă a acidului acetic sau prin oxidarea cloralului. Acidul acesta se descompune, prin încălzire cu dimetilanilină sau chiar prin fierberea soluției sale apoase, în cloroform și bioxid de carbon:

$$Cl_3C{-}COOH \longrightarrow Cl_3CH + CO_2$$

Acizii tribromacetic (p.t. 130°) și *triiodacetic* (cristale galbene, cu punct de descompunere la circa 150°) se decarboxilează în mod asemănător, dar mai ușor.

Acizi fluorurați. Acidul fluoracetic, $FCH_2{-}COOH$, are p.t. 31—32°; p.f. 167—168,5°. Se obține prin hidroliza esterilor sau amidei sale, care se obțin din esterii sau amida acidului cloracetic, prin încălzire cu fluorură de potasiu. Fluoracetatul de sodiu este una dintre cele mai puternice otrăvuri cunoscute (1 mg omoară un șobolan de 200 g). Toxicitatea se datorește inhibării reacțiilor din ciclul acidului citric (v. acolo). Se găsește în planta sud-africană *Dichapetalum cymosum* și în alte plante exotice, ale căror frunze sînt otrăvitoare pentru animale.

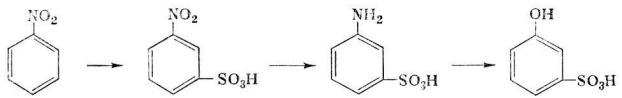
Acidul trifluoracetic, $CF_3{-}COOH$, p.f. 72°, se obține prin oxidarea cu permanganat a unor compuși conținînd grupa CF_3, cum sînt $C_6H_5CF_3$ sau $CF_3CCl{=}CCl_2$ sau prin electroliza unei soluții de anhidridă acetică în acid fluorhidric anhidru. Este un acid foarte tare. Tratat cu P_2O_5 trece în anhidrida $(CF_3CO)_2O$, care se utilizează, întocmai ca și acidul liber, drept catalizator în reacții de esterificare etc. Ionul de trifluoracetat nu este toxic.

5. ACIZI FENOLSULFONICI. NITROFENOLI

Acizii o-fenolsulfonic și *p-fenolsulfonic* se formează împreună prin acțiunea acidului sulfuric concentrat asupra fenolului, la 100°. Dacă această acțiune este de scurtă durată, se obține un amestec în care predomină izomerul *orto*; dacă însă se prelungește sulfonarea timp de 24 ore, la 100° sau la temperatură mai ridicată, se obține practic numai acid *p*-fenolsulfonic. Comportarea aceasta se explică prin reversibilitatea reacției de sulfonare (vol. I); întîi ia naștere izomerul *orto*, fiindcă viteza sa de formare este mai mare; în amestecul de reacție se stabilește însă un echilibru între fenol, cei doi acizi sulfonici izomeri și acidul sulfuric, de aceea, cînd timpul de contact este lung, se formează, pe socoteala izomerului *orto*, acidul *p*-fenolsulfonic termodinamic mai stabil.

Acizii fenolsulfonici formează cristale higroscopice, ușor solubile în apă. Acidul *o*-fenolsulfonic servește la prepararea pirocatechinei.

Acidul m-fenolsulfonic se obține din acidul *m*-anilinsulfonic (acid metanilic), prin diazotare și fierberea soluției:



Prin sulfonarea mai energică a fenolului se obține acidul 2,4-fenoldisulfonic, iar sulfonarea cu oleum duce la acidul 2,4,6-fenoltrisulfonic.

Importanță ca intermediari în fabricarea coloranților azoici au acizii naftolsulfonici (v. „Coloranți azoici").

Nitrofenoli. Nitrarea directă a fenolilor decurge cu deosebită ușurință, după cum s-a mai spus (vol. I). Această reacție nu necesită un amestec de acid azotic și sulfuric, ca majoritatea nitrărilor aromatice, ci ea poate fi efectuată cu acid azotic diluat. Din fenol se obține un amestec de *o*-nitrofenol și *p*-nitrofenol; nitrarea cu acid azotic mai concentrat duce la 2,4-*dinitrofenol* și la 2,4,6-*trinitrofenol* sau *acid picric*.

Prin măsurători cinetice s-a dovedit că reacția de nitrare a fenolilor cu acid azotic diluat este catalizată de acidul azotos. Dacă acidul azotic folosit nu conține urme de acid azotos, reacția de nitrare prezintă o perioadă de inducție lungă, pînă ce se formează puțin acid azotos prin oxidarea fenolului. În cea mai mare parte această reacție decurge în două faze: o nitrozare a fenolului urmată de o oxidare, în care se formează acid azotos (Hughes și Ingold):

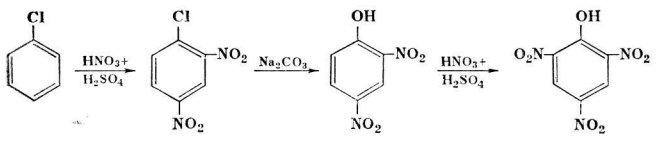
$$C_6H_5OH + HNO_2 \xrightarrow{\text{încet}} HO{-}C_6H_4{-}NO + H_2O$$

$$HO{-}C_6H_4{-}NO + HNO_3 \xrightarrow{\text{repede}} HO{-}C_6H_4{-}NO_2 + HNO_2$$

Mersul acesta al reacției se explică prin ușurința extrem de mare cu care reacționează nucleul fenolic (la fel și derivații N-alchilați ai anilinei) în substituțiile electrofile; din cauza

accasta, reacția de nitrozare are loc chiar în soluții slab acide, în care concentrația ionului de nitroniu NO_2^+ este prea mică spre a putea da naștere unei reacții de nitrare propriu-zise, dar în care există o concentrație suficientă de N_2O_3 sau N_2O_4 spre a produce ionul de nitrozoniu, NO^+, care este reactantul propriu-zis în reacția de nitrozare.

Acidul picric nu se obține, în mod satisfăcător, prin nitrarea directă a fenolului cu acid azotic concentrat, din cauza oxidării energice care are loc simultan. De aceea se efectuează nitrarea în două faze consecutive, întîi cu acid azotic diluat și apoi cu amestec sulfonitric. După un alt procedeu se tratează întîi fenolul cu acid sulfuric concentrat, obținîndu-se acidul 2,4-fenoldisulfonic, și se adaugă apoi acid azotic în amestecul de reacție. În reacția ce urmează, grupele sulfonice sînt înlocuite prin grupe nitro (reacția de sulfonare fiind reversibilă, iar cea de nitrare ireversibilă). O a treia metodă pentru obținerea acidului picric pornește de la clorbenzen:



În 2,4-dinitro-clorbenzenul, care se formează ca intermediar în acest proces, atomul de clor este activat prin grupele nitro din pozițiile *orto-para*, așa că el poate fi ușor înlocuit cu grupa hidroxil, prin hidroliză.

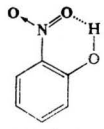
m-Nitrofenolul, care nu se poate obține prin nitrare directă, se prepară din *m*-nitroanilină, prin diazotare și fierberea soluției.

Proprietăți. 1. Nitrofenolii sînt substanțe solide, frumos cristalizate: *o*-nitrofenolul are p.t. 45°; *m*-nitrofenolul, p.t. 96°; *p*-nitrofenolul, p.t. 114°; 2,4-dinitrofenolul, p.t. 115°; 2,4,6-trinitrofenolul sau acidul picric, p.t. 122°.

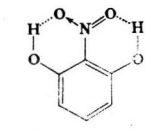
2. *Chelatizare în o-nitrofenoli.* *o*-Nitrofenolul se deosebește mult de *m*- și *p*-nitrofenoli, în unele din proprietățile sale fizice. Așa de exemplu, punctul de fierbere al *o*-nitrofenolului este de numai 214°, în timp ce al *p*-nitrofenolului este 295° (cu descompunere). (La alți izomeri *orto*, *meta*, *para*, punctele de fierbere nu diferă, de obicei, cu mai mult de 10°; v. de ex. punctele de fierbere ale celor trei cresoli, vol. I.) *o*-Nitrofenolul este distilabil cu vapori de apă și poate fi astfel ușor separat de izomerul *para* care se formează odată cu el în reacția de nitrare a fenolului. Pe de altă parte, solubilitatea în apă a *o*-nitrofenolului, la 60°, este numai circa 1/5 din aceea a *p*-nitrofenolului, în timp ce solubilitatea sa în benzen este de 127 ori mai mare decît aceea a izomerului *para*. Nu se observă asemenea deosebiri între *m*- și *p*-nitrofenoli.

Din toate acestea rezultă că *o*-nitrofenolul este mult mai puțin polar decît izomerii săi. Deosebirile acestea de comportare se datoresc formării

unei legături de hidrogen intramoleculare (legătură chelatică) în *o*-nitrofenoli, în timp ce *m*- și *p*-nitrofenolii formează legături de hidrogen intermoleculare. Aceștia din urmă dau naștere, în dizolvanți nepolari, la asociații moleculare normale la fel ca fenolii simpli sau formează legături de hidrogen cu moleculele dizolvantului, cînd acestea conțin oxigen, ca în cazul apei.



o-Nitrofenol



2-Nitroresorcină

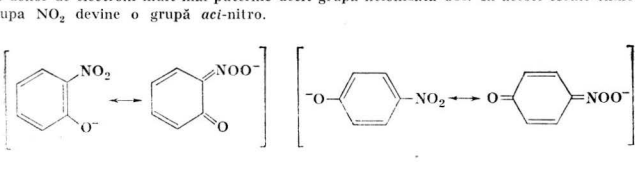
Fenomenul chelatizării este încă și mai pronunțat la 2-nitroresorcină (al cărei punct de fierbere este 234°, mai scăzut chiar decît al resorcinei, 281°).

3. Nitrofenolii sînt acizi mai tari decît fenolii corespunzători nenitrați. Acidul picric este un acid aproape de tăria acizilor minerali (pentru amănunte v. p. 24).

4. *Culoarea* nitrofenolilor a fost mult studiată. Mulți nitrofenoli sînt incolori sau aproape incolori (*m*- și *p*-nitrofenolii, 2,4-dinitrofenolul); alții sînt colorați galben (*o*-nitrofenolul, acidul picric). Apariția culorii este legată de ionizare. Astfel acidul picric poate fi obținut într-o formă aproape incoloră, prin recristalizare din acid clorhidric concentrat sau din ligroină. Cristalele acestea se colorează însă, după cîtva timp, galben sub acțiunea umezelii din aer. În apă, alcool și eter, acidul picric formează soluții galbene. Culoarea *o*-nitrofenolului, mult mai închisă decît a *p*-nitrofenolului, se datorește probabil legăturii de hidrogen intramoleculare, care constituie un început de ionizare.

Sărurile tuturor nitrofenolilor (de ex. nitrofenoxizii de sodiu) sînt colorate galben (a *o*-nitrofenolului portocaliu). Prin adăugare de acizi, culoarea se deschide sau dispare. Pe această proprietate se bazează utilizarea unora dintre nitrofenoli (de ex. *p*-nitrofenolul, 2,4-dinitrofenolul) ca indicatori. Eterii nitrofenolilor, de ex. nitroanisolii, $CH_3O-C_6H_4-NO_2$, la fel și eterii acidului picric (picrații de alchil) sînt incolori.

Culoarea nitrofenoxizilor a fost atribuită unor forme chinoide, grupa ionizată O^- fiind un donor de electroni mult mai puternic decît grupa neionizată OH. În aceste forme chinoide grupa NO_2 devine o grupă *aci*-nitro.



Asemenea structuri chinoide nu explică însă culoarea *m*-nitrofenoxizilor, fiindcă nu există *m*-chinone. Închiderea culorii la trecerea unui fenol în ionul de fenoxid este o proprietate a tuturor fenolilor şi trebuie să aibă o altă cauză. Chiar la fenolul simplu se observă dealtfel o deplasare a benzii de absorbţie principale, din ultraviolet, spre o lungime de undă mai mare. Fenomenul se explică prin extinderea sistemului conjugat care absoarbe lumina (v. cap. „Relaţii între spectrele electronice şi structura compuşilor organici"). În seria mononitrofenolilor fenomenul a atras atenţia mai de timpuriu, fiindcă banda de absorbţie a acestor compuşi este situată (în ultraviolet) la limita spectrului vizibil, iar la trecerea în ionul de fenoxid banda se deplasează pînă în vizibil, ceea ce determină apariţia unei culori perceptibilă cu ochiul liber.

Examinarea spectrelor de absorbţie ale *o*- şi *p*-mononitrofenolilor, în comparaţie cu spectrul *m*-nitrofenolului, arată că la primii doi culoarea ionilor de fenoxid este mai închisă şi mai intensă decît la cel din urmă. În aceşti ioni se produce deci, în afară de extinderea sistemului conjugat, şi o deplasare de electroni în sensul formulelor chinoide de mai sus.

5. Grupa OH din 2,4,6-trinitrofenol (acid picric) se bucură de o reactivitate specială. Sub acţiunea pentaclorurii de fosfor şi a altor agenţi de clorurare, ea poate fi înlocuită cu clor, obţinîndu-se 2,4,6-trinitro-clorbenzenul sau *clorura de picril* (cristale, p.t. 83°). Clorul are în acest compus o mobilitate comparabilă cu aceea dintr-o clorură acidă. Clorura de picril se hidrolizează cu apă rece, regenerînd acidul picric, iar cu amoniac trece în 2,4,6-trinitroanilină *(picramidă)*; prin tratare cu metoxid de sodiu se formează 2,4,6-trinitroanisolul (care se poate obţine şi din anisol, prin nitrare). Acest eter metilic al acidului picric (p.t. 65°) prezintă particularitatea de a se hidroliza atît cu acizi cît şi cu baze. În acest caz din urmă reacţia este o deslocuire nucleofilă a ionului CH_3O^- prin HO^- (despre rolul activant al grupelor nitro în aceste reacţii, v. p. 41).

6. Nitrofenolii servesc ca materii prime în sinteze, de ex. pentru prepararea de aminofenoli, prin reducere.

Esterul mixt al acidului tiofosforic cu *p*-nitrofenol şi etanol se utilizează ca insecticid agricol, sub numele de paration (vol. I). 4,6-Dinitro-*o*-cresolul serveşte de asemenea ca insecticid pentru apărarea pomilor fructiferi.

Acidul picric are gust amar (*picros* = amar). Acidul picric a fost mult utilizat înainte ca exploziv în proiectilele de artilerie: el este puţin sensibil la lovire, dar explodează puternic sub acţiunea unei capse de fulminat de mercur. Picraţii metalelor grele, de ex. picratul de fer, explodează uşor la lovire. Acidul picric şi alţi polinitro-derivaţi colorează lîna şi mătasea (de asemenea şi pielea) într-un galben viu; coloraţia aceasta nu este însă rezistentă la lumină şi spălare.

Complecşi moleculari ai nitro-derivaţilor aromatici. Acidul picric are proprietatea de a forma combinaţii cristalizate cu multe substanţe neutre, cum sînt hidrocarburile aromatice polinucleare de felul naftalinei, antracenului, fenantrenului, a omologilor şi a derivaţilor lor. Benzenul dă şi el, cu acidul picric, un complex uşor disociabil; hidrocarburile saturate şi alchenele nu se combină. Aceşti aşa-numiţi complecşi moleculari se întrebuinţează

adesea, în laborator, pentru izolarea, identificarea şi purificarea hidrocarburilor şi a altor combinaţii aromatice. Ei se pot recristaliza şi se descompun uşor, prin tratare cu amoniac sau cu hidroxid de sodiu, regenerînd substanţa primitivă.

Proprietatea de a forma complecşi moleculari cristalizaţi o au şi alţi dinitro- şi trinitro-derivaţi aromatici, cum sînt trinitrobenzenul, clorura de picril, picramida şi 2,4,6-trinitroresorcina (acidul stifnic). Complecşii moleculari rezultaţi au puncte de topire nete şi pot servi la identificarea derivaţilor aromatici polinucleari. Mulţi dintre ei au o culoare mai închisă decît a nitro-derivatului din care provin.

Tabela 1

Complecşi moleculari ai nitro-derivaţilor cu compuşi aromatici

Nitro-derivat	Componentă aromatică	Culoare	p.t.
m-Dinitrobenzen	Naftalină	incoloră	53°
	Anilină	roşie	41
1,3,5-Trinitrobenzen	Benzen	incoloră	—
	Naftalină	gălbuie	152
	Antracen	roşie	164
	Anilină	portocalie	124
	Dimetilanilină	violetă	108
	α-Naftol	portocalie	179
	β-Naftol	galbenă	160
Acid picric	Benzen	galbenă	85—90
	Hexametilbenzen	galben-portocalie	170
	Naftalină	aurie	149
	Antracen	roşie	140
	Fenantren	aurie	145

Cei mai mulţi dintre complecşii moleculari ai nitro-derivaţilor au compoziţia 1 mol nitro-derivat la 1 mol componentă aromatică. Un număr mic dintre ei au compoziţia 2 : 1. În tabela de mai sus sînt indicaţi cîţiva complecşi moleculari ai nitro-derivaţilor.

Stabilitatea complecşilor moleculari ai nitro-derivaţilor aromatici creşte cu numărul grupelor nitro din componenta nitrică. Astfel în timp ce nitrobenzenul nu formează complecşi moleculari cristalizaţi, iar *m*-dinitrobenzenul formează complecşi numai cu cîteva componente aromatice deosebit de reactive, 1,3,5-trinitrobenzenul formează complecşi cu cei mai mulţi compuşi aromatici. Introducerea de grupe atrăgătoare de electroni (clor, hidroxil), în componenta nitrică, măreşte stabilitatea complecşilor. În componenta aromatică, grupele respingătoare de electroni accentuează tendinţa de a forma complecşi (tetrametil- şi hexametilbenzenii formează cu trinitrobenzenul complecşi mai stabili decît benzenul şi toluenul). Sistemele aromatice condensate cum sînt antracenul, fenantrenul etc. formează complecşi mai stabili decît naftalina, iar aceasta decît benzenul.

Prin analiză cristalografică cu raze X s-a stabilit că în complecșii moleculari, de tipul descris aici, moleculele componentelor nitrice și aromatice sînt orînduite alternativ, iar planurile lor orientate paralel.

Complecșii moleculari, cum sînt aceia ai nitro-derivaților aromatici cu hidrocarburi aromatice, se datoresc unei interacțiuni covalente slabe între electronii π ai componentei *donoare* de electroni (D; hidrocarbura aromatică) și cea *acceptoare* (A; nitro-derivatul). În teoria legăturilor de valență (vol. I), complexul este reprezentat prin două structuri:

$$\underset{\text{I}}{DA} \longleftrightarrow \underset{\text{II}}{D^+A^-}$$

Apariția unei benzi caracteristice, în spectrul electronic al complexului (închiderea culorii), se datorește unei tranziții electronice de la starea fundamentală, la care contribuie mai mult I, la starea excitată, mai apropiată de II (despre natura spectrelor electronice, v. cap. „Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici"). Teoria orbitalilor moleculari pune accentul pe caracterul covalent al legăturii. Formarea complexului se explică, în această teorie, prin interacțiunea unui orbital de legătură ocupat din D, cu un orbital de antilegătură vacant din A. Întrepătrunderea (slabă) a acestor orbitali duce la o stabilizare a sistemului și totodată la transferul unei sarcini negative de la D la A. De aici numele de *complecși de transfer de sarcină* ce se dă de multe ori acestui gen de compuși. Este evident că nu pot forma complecși moleculari decît donorii posedînd electroni π. De aceea complecșii moleculari de acest tip se numesc și *complecși* π.

Din clasa complecșilor π fac parte și compușii hidrocarburilor nesaturate și aromatice cu ioni Cu^+, Ag^+ etc. (v. vol. I), apoi complecșii hidrocarburilor aromatice cu molecule I_2 și complecșii chinonelor cu hidrochinone și cu alți compuși aromatici (v. „Chinhidronele").

RELAȚII ÎNTRE REACTIVITATEA ȘI STRUCTURA MOLECULELOR ORGANICE

Stabilirea unor relații între structura și reactivitatea compușilor organici este o veche și mereu actuală problemă a chimiei organice. Din nenorocire noțiunea de reactivitate nu este întotdeauna definită cu suficientă precizie. Nu rareori o substanță este caracterizată ca „stabilă", „instabilă", „inertă" sau „reactivă", iar condițiile de reacție sînt apreciate, în mod tot atît de vag, ca „severe", „energice" sau „blînde", fără să se precizeze standardele la care se referă aceste adjective. Astfel pentru a descrie reacțiile compușilor halogenați organici, aceștia au fost împărțiți în compuși cu reactivitate normală, mărită sau redusă (v. vol. I). Calificativele acestea capătă un înțeles mai precis dacă sînt interpretate în funcție de mecanismul de reacție, de influența structurii moleculelor reactanților și de condițiile de reacție (v. unele exemple în vol. I, „Mecanismele reacțiilor compușilor halogenați"). Odată cu dezvoltarea teoriei electronice și a mecanicii cuantice și aplicarea acestora la chimia organică, s-au realizat progrese însemnate.

Se știe că unele grupe de atomi influențează reactivitatea reactanților fără a lua parte direct la reacție. Influența acestor grupe se exercită pe trei căi diferite, cunoscute sub denumirile de: *efecte inductive* (sau interacțiuni

electrostatice între legăturile de orice fel, σ sau π, din moleculă), *efecte de conjugare* (interacțiuni mecanic-cuantice la care participă electroni π sau p) și *efecte sterice* (influențe ale configurației sau conformației moleculelor asupra vitezei de reacție). Modificările reactivității unui anumit atom dintr-o moleculă (centru de reacție, grupă funcțională), care se produc atunci cînd se variază o grupă de atomi ce nu participă la reacție, sînt astfel disociate în trei „efecte" (de fapt, mai degrabă, trei cauze), decurgînd din principiile fundamentale ale teoriei electronice și ale mecanicii cuantice. Pentru justa evaluare a influențelor observate, este necesar să se țină seama de aceste efecte atît asupra stării fundamentale a moleculelor reactanților, cît mai ales asupra stării de tranziție a reacției (numită și complex activat).

Ne vom ocupa în capitolul de față mai mult de efectele electronice (adică de efectul inductiv și de efectul de conjugare). Despre efectele sterice va mai fi vorba în cap. „Stereochimia II".

Control termodinamic și control cinetic. Unele reacții decurg, în anumite condiții, pînă la stabilirea unui echilibru. Starea de echilibru este corelată, după cum se știe, cu entalpia liberă de reacție: constanta de echilibru se poate calcula din entalpia liberă de reacție și invers (v. vol. I).

În unele reacții echilibrul este mult deplasat într-unul din sensurile posibile, așa că reacția este practic ireversibilă. Se întîmplă, pe de altă parte, ca din aceiași reactanți să se formeze mai mulți produși, în reacții paralele. În acest caz predomină produsul a cărui viteză de formare este cea mai mare, fără ca acest produs să fie neapărat compusul termodinamic cel mai stabil și deci fără ca echilibrul să fie atins. Formarea produșilor reacțiilor de acest tip este deci determinată de viteza de reacție, iar informații despre mecanismul acestor reacții se pot obține din cinetica de reacție. Se disting așadar două tipuri de reacții, unele *controlate termodinamic*, altele *controlate cinetic* (se mai utilizează și termenii: reacții cu terminație sau finisare termodinamică, respectiv cinetică).

Starea de echilibru este determinată de stabilitatea reactanților în raport cu a produșilor de reacție, ambii *în stare fundamentală*, sau mai exact, de diferența între entalpiile libere ale sistemului chimic înainte și după reacție. Mersul reacțiilor controlate cinetic este determinat de stabilitatea și de probabilitatea formării stării de tranziție (a complexului activat), adică de entalpia și de entropia de activare ale reacției. Înainte de a ne ocupa de mecanismul unei reacții sau de reactivitatea unei molecule într-o anumită reacție, este esențial să știm dacă reacția are loc sub control termodinamic sau cinetic. Vom prezenta, în cele ce urmează, exemple din ambele clase de reacții.

Ca exemplu al unei reacții controlate termodinamic (reacție de echilibru), vom menționa formarea acetalilor acetaldehidei cu diferiți al-

cooli (5 moli de alcool, la 1 mol de aldehidă, în condiții comparabile) (Adkins):

Alcool	% de acetal la echilibru	Constantă de echilibru K
Metanol	87	2,4
Etanol	78	1,2
n-Butanol	88	3,1
Ciclohexanol	56	0,26
2-Propanol	39	0,10
Alcool butilic terț.	23	0,02

După cum se vede, echilibrul este mai deplasat în favoarea formării acetalului la alcoolii primari decît la cei secundari și este cel mai nefavorabil la alcoolul butilic terțiar. Se observă deci deosebiri de reactivitate între diferiți alcooli, determinate (nu în mod simplu) de structura lor.

Un caz de antagonism între echilibru și viteză a fost observat la formarea semicarbazonelor aldehidelor și cetonelor. Această reacție (reversibilă) decurge cu viteză mai mică la aldehide decît la cetone, dar echilibrul este mai favorabil formării semicarbazonelor aldehidelor decît a semicarbazonelor cetonelor. Ca exemplu vom menționa o aldehidă, furfurolul, și o cetonă, ciclohexanona (Bartlett).

	Constantă de viteză k	Constantă de echilibru K
Furfurol	0,0122	132 000
Ciclohexanonă	0,600	467

Lăsînd să reacționeze un amestec compus din cîte un mol de furfurol, ciclohexanonă și semicarbazidă, și prelucrînd amestecul după cîteva secunde, se obține semicarbazona ciclohexanonei aproape pură; dacă însă substanțele sînt lăsate în contact mai multe ore, adică un timp suficient de lung pentru stabilirea echilibrului, se formează exclusiv semicarbazona furfurolului.

A. RELAȚII ÎNTRE STRUCTURA ȘI TĂRIA ACIZILOR ȘI A BAZELOR

Acizi monocarboxilici saturați. Reacția de ionizare a acizilor slabi, adică reacția lor protolitică cu dizolvanți slab bazici, de obicei cu apa, duce la un echilibru care poate fi măsurat în mod deosebit de exact. Constanta de echilibru, numită *constanta de aciditate*, K_a, a unui acid este o măsură a „tăriei acidului"; un acid este considerat *tare* sau *slab*, după cum constanta sa de aciditate este mare sau mică. În mod similar tăria bazelor este exprimată prin

constante de bazicitate, K_b. (Despre metoda mult utilizată de a exprima constantele acestea în formă logaritmică și de a reda K_b în termeni de K_a, v. vol. I.)

Examinînd constantele de aciditate ale acizilor monocarboxilici, se constată că înlocuirea atomului de hidrogen de la acidul formic printr-o grupă metil, duce la o scădere considerabilă a constantei de aciditate; înlocuirea atomilor de hidrogen din acidul acetic prin grupe metil duce la scăderi mai mici. Aciditatea descrește, cu numărul grupelor metil substituite la atomul de carbon vecin cu carboxilul:

	H—COOH	CH_3—COOH	CH_3—CH_2—COOH	$(CH_3)_3C$—COOH
$K_a \cdot 10^5$ (termod.) =	17,7	1,75	1,33	0,89

Omologii acidului propionic, cu catenă liniară, au aproximativ aceeași tărie ca acest acid, ceea ce dovedește că grupele alchil mai lungi au aproape aceeași influență ca metilul, cînd sînt substituite la atomul de carbon vecin cu carboxilul, în acidul acetic.

În tabela 2 sînt redate constantele de aciditate (necorectate termodinamic) ale unei serii de acizi clorurați:

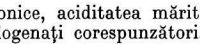
Tabela 2

Constante de aciditate ale unor acizi clorurați (25°)

		$K_a \cdot 10^5$
Acid acetic	CH_3—COOH	1,75
Acid cloracetic	$ClCH_2$—COOH	136
Acid dicloracetic	Cl_2CH—COOH	5 000
Acid tricloracetic	Cl_3C—COOH	22 000
Acid propionic	CH_3—CH_2—COOH	1,34
Acid α-clorpropionic	CH_3—CHCl—COOH	147
Acid β-clorpropionic	$ClCH_2$—CH_2—COOH	8,2
Acid butiric	CH_3—CH_2—CH_2—COOH	1,5
Acid α-clorbutiric	CH_3—CH_2—CHCl—COOH	139
Acid β-clorbutiric	CH_3—CHCl—CH_2—COOH	8,9
Acid γ-clorbutiric	$ClCH_2$—CH_2—CH_2—COOH	3,0

După cum se vede, efectul cel mai puternic asupra ionizării carboxilului îl produce atomul de clor cînd se află în poziția α față de această grupă. Doi atomi de clor, în această poziție, au o influență mai puternică, iar trei atomi de clor măresc încă și mai mult ionizarea carboxilului. Influența atomului de clor scade cu distanța, fiind mai slabă în poziția β decît în α și mai slabă încă în poziția γ.

Potrivit teoriei electronice, aciditatea mărită a acizilor halogenați, în comparație cu acizii nehalogenați corespunzători, se datorește efectului inductiv, atrăgător de electroni, al atomilor de halogen (*efect* $-I$; v. vol.I). Atomul de clor (*atomul cheie*) acționează cu atît mai puternic cu cît este situat în catenă mai aproape de grupa carboxil:



Efectul atrăgător de electroni al atomului de clor slăbește legătura dintre atomul de hidrogen al carboxilului și atomul de oxigen; în consecință, hidrogenul se desprinde mai ușor de oxigen, sub formă de proton, ionizează mai ușor în acidul clorurat decît în acidul nesubstituit.

Din tabela 3 se vede că atomii de azot, oxigen și halogen măresc constanta de aciditate a acidului acetic. Efectul lor inductiv, atrăgător de electroni, crește în ordinea următoare:

$$C < N < O < F \quad \text{și} \quad I < Br < Cl < F$$

Efectul inductiv produs de atomii diferitelor elemente, într-o catenă, variază la fel ca electronegativitatea lor. Aceasta crește, după cum se știe, în rîndurile orizontale ale sistemului periodic, de la stînga la dreapta, iar în coloanele verticale electronegativitatea scade, de sus în jos.

Tabela 3

Constante de aciditate ale unor derivați ai acidului acetic

(necorectate termodinamic; în apă la 25°)

	$K_a \cdot 10^5$		$K_a \cdot 10^5$
$CH_3—CH_2—COOH$	1,33	$I—CH_2—COOH$	75
$H—CH_2—COOH$	1,82	$Br—CH_2—COOH$	137
$C_6H_5NH—CH_2—COOH$	3,9	$Cl—CH_2—COOH$	155
$CH_3O—CH_2—COOH$	33	$F—CH_2—COOH$	217
$C_6H_5—CH_2—COOH$	76		

Fluorul, cel mai electronegativ dintre elemente, produce cel mai puternic efect inductiv acidifiant. Acidul trifluoracetic, CF_3COOH, este un acid tare, complet ionizat în soluție apoasă. Chiar în poziția β, atomii de fluor au un efect acidifiant puternic, de ex. la CF_3CH_2COOH ($K_a = 9{,}4 \cdot 10^{-4}$). Fluorul produce chiar o acidifiere considerabilă a alcoolilor, de ex. la CF_3CH_2OH ($K_a = 4 \cdot 10^{-12}$, față de 10^{-18} la etanolul nesubstituit).

Efecte inductive atrăgătoare de electroni, puternice ($-I$), produc și grupele CN, COOH și CO; acidul malonic de ex. este aproximativ de aceeași tărie ca acidul monocloracetic. Mult mai puternic apare acest efect la grupele NO_2 și SO_2, care posedă, la atomul central, sarcini formale pozitive, datorite legăturilor coordinative dipolare pe care le conțin. Grupele alchil sînt dimpotrivă respingătoare de electroni (efecte $+I$), după cum se poate vedea din exemplele citate mai sus.

Seria următoare cuprinde cîțiva dintre substituenții ce se întîlnesc în acizii carboxilici saturați, clasați în ordinea descrescîndă a efectului lor atrăgător de electroni:

$$\underbrace{NO_2 > F > Cl > Br > I > OR > NR_2}_{-I} > H > \underbrace{CH_3 > R_{prim.} > R_{sec.} > R_{terț.}}_{+I}$$

Acizi nesaturați. Grupele vinil, $CH_2=CH$, fenil, C_6H_5 și etinil, $HC\equiv C$, sînt grupe atrăgătoare de electroni. Grupele vinil și fenil au un efect $-I$ de aproximativ aceeași intensitate, în timp ce grupa etinil exercită un efect $-I$ mult mai puternic.

Efectul atrăgător de electroni al grupelor nesaturate se explică, în mecanica cuantică, prin tipul diferit de hibridizare al orbitalilor atomilor de carbon din aceste grupe. O legătură CH a atomului de carbon saturat, de ex. din metan, conține 1/4 orbital *s*; legătura CH din etenă și din benzen conține 1/3, iar în acetilenă conține 1/2 componentă *s*. Orbitalul *s* fiind mai sta-

bil, adică reținînd mai tare electronii săi decît orbitalul *p*, atomul C este cu atît mai electronegativ, cu cît proporția de componentă *s* în legăturile sale este mai mare. Efectul acesta se manifestă experimental prin următoarele fapte: energia de disociere a legăturilor CH din etenă și acetilenă este mai mare decît în metan, iar distanțele interatomice mai scurte. Pozitivarea hidrogenului se manifestă cel mai puternic în acetilenă, care formează cel mai ușor derivați metalici (vol. I).

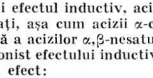
Efectul atrăgător de electroni $-I$ al grupelor vinil, fenil și etinil se manifestă prin mărirea aciditătii acizilor nesaturați (tabela 4).

Tabela 4

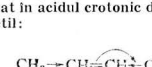
Constante de aciditate termodinamice ale unor acizi nesaturați
(în apă, la 25°)

Acid	Formulă	$K_a \cdot 10^5$
Acrilic	$CH_2=CH-COOH$	5,56
Propionic	CH_3-CH_2-COOH	1,33
Vinilacetic	$CH_2=CH-CH_2-COOH$	4,62*
Butiric	$CH_3-CH_2-CH_2-COOH$	1,50
Benzoic	C_6H_5-COOH	6,27
Ciclohexan-carboxilic	$C_6H_{11}-COOH$	1,34
Butiric	$CH_3-CH_2-CH_2-COOH$	1,50
Crotonic (*trans*)	$CH_3-CH=CH-COOH$	2,04
Tetrolic	$CH_3-C\equiv C-COOH$	222,8
Fenilpropionic	$C_6H_5-CH_2-CH_2-COOH$	2,19
Cinamic (*trans*)	$C_6H_5-CH=CH-COOH$	3,65
Cinamic (*cis*)	$C_6H_5-CH=CH-COOH$	13,2
Fenilpropiolic	$C_6H_5-C\equiv C-COOH$	590

Deși, conform așteptărilor, acizii nesaturați sînt, în general, mai tari decît acizii saturați corespunzători, este surprinzător faptul că tăria acizilor α,β-nesaturați nu diferă decît foarte puțin de a acizilor β,γ-nesaturați, de ex. a acidului acrilic de a acidului vinilacetic (tabela 4). Ba chiar acidul crotonic α-nesaturat este un acid mai slab decît acidul vinilacetic izomer, β-nesaturat. Dacă ar fi operant numai efectul inductiv, acizii α,β-nesaturați ar trebui să fie mult mai tari decît acizii β,γ-nesaturați, așa cum acizii α-clorurați sînt mult mai tari decît acizii β-clorurați. Aciditatea relativ mică a acizilor α,β-nesaturați se explică (după Ingold) printr-un *efect de conjugare* (v. vol. I) antagonist efectului inductiv $-I$ al dublei legături, adică deplasînd electronii în sens invers ca acest efect:



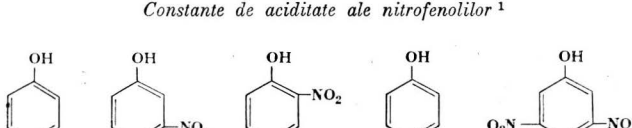
Un efect de conjugare similar nu poate exista firește în acizii β,γ-nesaturați. Pe de altă parte, acest efect este mai pronunțat în acidul crotonic decît în acidul acrilic, fiindcă este amplificat de efectul $+I$ al grupei metil:



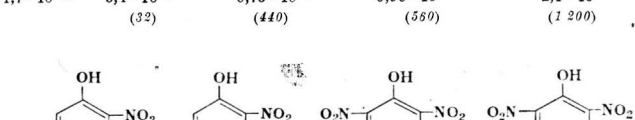
Efectul de conjugare intră în joc numai atunci cînd dubla legătură și grupa carboxil sînt coplanare (v. mai departe). El apare și în acizii aromatici, de ex. în acidul benzoic, în care grupa carboxil este coplanară cu fenilul.

Fenoli și amine aromatice. Acizi benzoici substituiți. Se indică mai jos constantele de aciditate ale cîtorva nitrofenoli. După cum se vede, introducerea grupei NO_2 mărește mult constanta de aciditate a fenolului, iar introducerea mai multor grupe NO_2 are un efect cumulativ puternic; 2,4,6-trinitrofenolul (acidul picric) este un acid mult mai tare decît acizii monocarboxilici obișnuiți.

Constante de aciditate ale nitrofenolilor [1]



$1{,}7 \cdot 10^{-10}$ $5{,}4 \cdot 10^{-9}$ (*32*) $0{,}75 \cdot 10^{-7}$ (*440*) $0{,}96 \cdot 10^{-7}$ (*560*) $2{,}1 \cdot 10^{-7}$ (*1 200*)

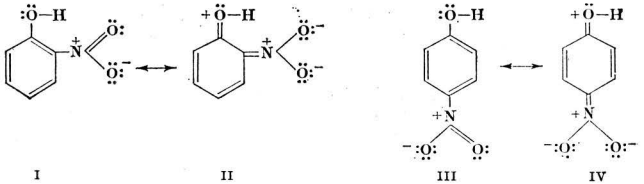


$7 \cdot 10^{-6}$ (*41 000*) $1 \cdot 10^{-4}$ (*590 000*) $2 \cdot 10^{-4}$ (*1 200 000*) $1{,}6 \cdot 10^{-1}$ (10^9)

Din compararea constantelor de aciditate între ele, se mai trage următoarea concluzie: grupa NO_2 mărește mai mult constanta de aciditate a fenolilor cînd se află în pozițiile *orto* și *para*, decît atunci cînd este situată în poziția *meta* față de grupa OH fenolică. Dacă grupa NO_2 ar influența aciditatea fenolilor numai prin influența ei inductivă, atrăgătoare de electroni (așa cum este cazul la acizii monocarboxilici saturați substituiți), atunci efectul ar trebui să scadă cu distanța, fiind cel mai puternic în poziția *orto* și cel mai slab în *para*. Cum lucrurile nu stau așa, rezultă că grupa NO_2 nu acționează numai prin efect inductiv, ci peste acesta se suprapune un efect de conjugare (și anume un efect $-E$). Acest efect din urmă nu se poate

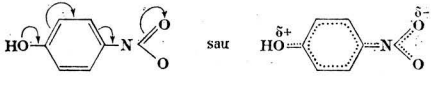
[1] Cifrele din paranteză arată raportul dintre constanta de aciditate a nitrofenolului respectiv și a fenolului nesubstituit.

manifesta decît în poziţiile *orto* şi *para* (fiindcă nu pot exista decît *orto* şi *para*-chinone, v. „Chinonele"). În poziţia *meta*, grupa NO_2 acţionează numai prin efectul ei inductiv:

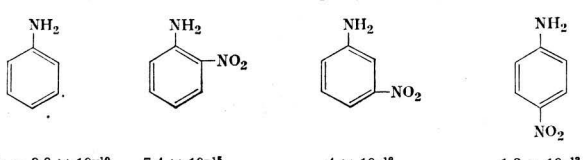


I II III IV

Sistemul de electroni π din *o*- şi *p*-nitrofenoli nu este reprezentat exact prin formulele I şi III, ci este parţial deplasat în sensul indicat prin formulele chinoide II şi IV (v. şi p. 36). Prin aceasta atomul de oxigen hidroxilic dobîndeşte o sarcină parţială pozitivă şi de aceea se desparte mai uşor de protonul său; grupa HO devine mai acidă. O asemenea deplasare de electroni poate fi reprezentată şi prin săgeţi curbe sau prin indicarea deplasărilor de sarcini, de ex. pentru *p*-nitrofenol:



Grupa NO_2 exercită, cînd este introdusă în anilină, efecte $-I$ şi $-E$ asemănătoare cu cele observate la nitrofenoli şi anume micşorează bazicitatea în toate poziţiile, dar mai mult în poziţiile *orto* şi *para*:



$K_b = 3{,}8 \times 10^{-10}$ $7{,}4 \times 10^{-15}$ 4×10^{-12} $1{,}3 \times 10^{-13}$

În consecinţă *o*-nitroanilina este o bază de 50 000 de ori, iar *p*-nitroanilina de 3000 de ori mai slabă, în timp ce *m*-nitroanilina este numai de circa 100 de ori mai slabă decît anilina.

În următoarea tabelă sînt redate constantele de aciditate (termodinamice, în apă, la 25°) ale cîtorva derivați ai acidului benzoic conținînd la nucleu diferiți substituenți.

Tabela 5

Constante de aciditate ale unor derivați substituiți ai acidului benzoic ($K_a \cdot 10^5$)

Substituent	CH_3	H	OH	OCH_3	F	NO_2
orto	12,3	6,27	105	8,06	54,1	671
meta	5,35	6,27	8,3	8,17	13,6	32,1
para	4,24	6,27	2,9	3,38	7,2	37,0

(În tabelă sînt incluși și acizii substituiți în poziția *orto*, dar aceștia vor fi discutați mai departe.)

Din tabelă se vede că substituenții respingători de electroni, cum sînt grupele alchil (efect $+I$) micșorează aciditatea, iar cei atrăgători de electroni ($-I$), cum sînt celelalte grupe incluse în tabelă, măresc aciditatea acidului benzoic, cînd sînt situați în pozițiile *meta* față de grupa carboxil. Fenomenul acesta se explică, potrivit celor arătate mai sus, prin efectul inductiv produs de acești substituenți.

Grupa NO_2 acidifică însă mai tare acidul benzoic (și alți acizi aromatici) cînd se află în poziția *para*, decît în poziția *meta* față de carboxil. Aceasta se explică, la fel ca la nitrofenoli și la nitroaniline, prin efectul de conjugare $-E_s$, al acestei grupe, efect ce nu se poate manifesta în poziția *meta*.

Comportarea fluorului este diferită de a grupei nitro căci, deși acest substituent mărește constanta de aciditate atît în poziția *meta* cît și în *para*, efectul este mult mai slab în ultima dintre aceste poziții. Mai curios, la prima vedere, este efectul produs de grupele OH și OCH_3, care măresc constanta de aciditate cînd se află în *meta*, dar o micșorează în poziția *para*. Comportarea aceasta se datorește faptului că grupele OH, OCH_3 și F au efecte inductive și de conjugare antagoniste ($-I$ și $+E_s$) și anume, în timp ce efectul inductiv al oxigenului este mai slab decît al halogenilor, efectul de conjugare este mai puternic la oxigen:

$$OR > Hlg$$

Efectele de conjugare ale grupelor HO și OR sînt atît de puternice încît ele slăbesc aciditatea acidului benzoic cînd sînt introduse în poziția *para*, în timp ce halogenii (cu efect de conjugare mai mic) măresc aciditatea, dar mai puțin decît în poziția *meta*.

Din compararea constantelor de aciditate ale acizilor *p*-halogeno-benzoici (precum și a *p*-halogeno-fenolilor și a *p*-halogeno-anilinelor) și din alte date reiese că efectul de conjugare $+E_s$ este cel mai puternic la fluor, scăzînd la ceilalți halogeni în ordinea:

$$F > Cl > Br > I$$

Succesiunea aceasta se explică prin faptul că efectul $+E_s$ implică o conjugare p-π, datorită căreia legătura dintre atomul de halogen și atomul de carbon vecin capătă un caracter parțial de dublă legătură. Tendința atomului unui element de a forma o dublă legătură cu carbonul este cu atît mai mare cu cît volumul acestui atom este mai mic, suprapunerea orbitalilor p, spre a forma legătura π, fiind cu atît mai completă, cu cît volumele atomilor sînt mai mici.

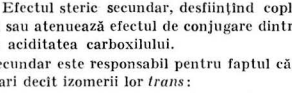
Orto-efecte. Efecte sterice. Din tabela 5 se poate vedea că derivații *orto*-substituiți ai acidului benzoic sînt acizi mai tari decît acidul benzoic nesubstituit, indiferent de natura substituentului (adică independent de efectul electronic I sau E, pozitiv sau negativ, produs de acest substituent). Aceste „orto-efecte" se datoresc unor influențe sterice produse de substituenți asupra grupei carboxil vecine.

Influențele sterice ale substituenților pot fi de trei feluri, numite (după Ingold): *a. efectul steric primar*, adică o comprimare sterică exercitată de substituent asupra carboxilului și asupra ionului de carboxilat rezultat prin ionizarea acestuia; *b. efectul steric secundar*, datorit tot volumului mare al substituentului vecin cu carboxilul, ceea ce provoacă o rotire a grupei carboxil din poziția ei coplanară cu benzenul, într-un plan înclinat față de al acestuia. Rotirea aceasta a carboxilului, care are loc în jurul legăturii sale cu inelul aromatic, suprimă în parte sau total conjugarea dintre carboxil și acest inel; *c.* al treilea efect constă în *formarea unei legături* (de exemplu unei legături de hidrogen) între carboxil și grupa vecină. Acest efect din urmă depinde firește de natura chimică a grupelor respective.

Efectul steric primar nu joacă probabil nici un rol în fenomenul discutat aici. Dacă ar interveni un asemenea efect ar trebui să producă o scădere a ionizării, fiindcă grupa COO^- ocupă un volum mai mare decît grupa COOH (pe de o parte fiindcă atomii își măresc volumul prin acceptarea unei sarcini electrice, pe de altă parte fiindcă grupa ionică COO^- este mult mai puternic hidratată decît carboxilul neionizat). Comprimarea produsă de un substituent din poziția *orto* ar fi mai puternică asupra grupei COO^- decît asupra grupei COOH; tendința celei dintîi de a se forma ar fi micșorată; acizii *orto*-substituiți ar fi mai slabi decît cei nesubstituiți (v. despre efecte sterice primare, cap. „Stereochimia II. Împiedicarea sterică").

Mărirea constantei de ionizare a acizilor benzoici prin substituenți *orto* se datorește efectelor *b* sau *c*, de mai sus. Efectul steric secundar, desființînd coplanaritatea dintre inelul benzenic și carboxil, suprimă sau atenuează efectul de conjugare dintre aceste grupe, ceea ce, după cum s-a arătat, mărește aciditatea carboxilului.

Tot efectul steric secundar este responsabil pentru faptul că acizii *cis*-α,β-nesaturați sînt, fără excepție, acizi mai tari decît izomerii lor *trans*:

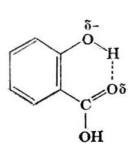


(v. și acizii *cis*- și *trans*-cinamici în tabela 4 și acizii *cis*- și *trans*-α-metilcrotonici, în vol. I).

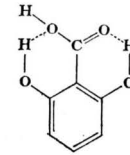
În izomerii *cis* de acest tip, grupa COOH este deviată de la coplanaritatea ei cu dubla legătură, printr-un efect de comprimare al grupei CH_3, respectiv C_6H_5, vecină, ceea ce desființează conjugarea dintre aceste grupe și mărește aciditatea în modul arătat.

Cea de-a treia influență sterică, menționată mai sus, poate fi exemplificată prin acidul *o*-hidroxibenzoic (acidul salicilic) care (după cum se vede în tabela 5) este un acid de 17 ori mai tare decît acidul benzoic. Dimpotrivă acidul *o*-metoxibenzoic (v. aceeași tabelă), unde operează numai efectul steric secundar, este numai de 1,3 ori mai tare decît acidul benzoic. În acidul salicilic se stabilește o legătură de hidrogen internă (legătură chelatică), datorită căreia electro-

negativitatea atomilor de oxigen ai carboxilului este micșorată. Efectul acesta este mai pronunțat la acidul 2,6-dihidroxibenzoic ($K_a = 5 \cdot 10^{-2}$), care este un acid de aceeași tărie ca acidul fosforic și acidul sulfuros.



Acid salicilic



Acid 2,6-dihidroxibenzoic

B. ORIENTAREA ÎN SUBSTITUȚIA AROMATICĂ ELECTROFILĂ

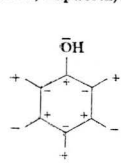
Reacțiile de substituție ale nucleelor aromatice pot avea mecanisme electrofile, nucleofile sau homolitice. Primele sînt cu mult cele mai importante și vor fi tratate aici cele dintîi.

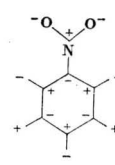
Istoric. Curînd după descoperirea metodelor pentru stabilirea structurii izomerilor rezultați din reacțiile de substituție ale compușilor aromatici (1874; v. vol. I), s-a pus, cum era și firesc, problema găsirii legilor care determină poziția noului substituent intrat în moleculă, față de poziția unui substituent preexistent în nucleu.

S-a observat curînd că poziția ocupată de noul substituent este independentă de natura sa și este determinată numai de natura substituentului preexistent. Această regulă (comportînd dealtfel excepții) se explică prin aceea că în toate reacțiile considerate (nitrări, sulfonări, halogenări) reactanții erau de același tip, anume reactanți electrofili. În ce privește influența substituentului preexistent s-a remarcat că substituenții „negativi" orientează în *meta*, iar cei „pozitivi" în *orto-para* (Körner, Hübner, Noelting, 1875). Termenii „negativ" și „pozitiv" erau utilizați în spiritul vechii teorii electrochimice a lui Berzelius, prin „grupă negativă" înțelegîndu-se o grupă care, introdusă în molecula unui acid, mărește aciditatea sa.

După o altă regulă mult răspîndită, substituenții care conțin o dublă sau triplă legătură la atomul legat de carbon orientează spre *meta*, iar substituenții monoatomici și cei saturați orientează spre *orto-para* (H. E. Armstrong, 1887). Se cunosc numeroase excepții la această regulă, de ex. stirenul, acidul cinamic, azobenzenul și nitrozobenzenul se substituie predominant în *orto-para*.

Vom mai menționa, printre teoriile vechi, *teoria polarității alternante*, care s-a bucurat de o oarecare răspîndire în perioada premergătoare teoriei electronice moderne (1912—1923). Potrivit acestei teorii, substituentul sau mai exact un atom al său („atomul cheie") determină în inelul benzenic sarcini parțiale, care se presupunea că induc în atomii vecini sarcini de semn contrar (Fry, Vorländer, Lapworth):





Ipoteza alternării sarcinilor în inele sau catene a fost infirmată de experiență; polarizarea (efectul inductiv) nu alternează, ci descrește monoton de-a lungul unei catene.

Teoria electronică, dezvoltată de școala engleză în deceniul 1920—1930 (R. Robinson, T. M. Lowry și mai ales C. K. Ingold), a oferit prima interpretare satisfăcătoare a faptelor observate. Studiul reacțiilor de substituție aromatică a constituit o ocazie favorabilă pentru verificarea valabilității conceptului de efect inductiv, preconizat de teoria electronică (și propus de G.N. Lewis, 1923). Ea a arătat totodată necesitatea introducerii unui alt efect electronic, efectul de conjugare (numit inițial efect electromer sau efect tautomer).

Observații și măsurători. 1. Se admite de obicei că noul substituent introdus într-o moleculă C_6H_5X ocupă fie pozițiile *orto* și *para*, fie poziția *meta* față de substituentul preexistent X (v. vol. I). Analiza exactă a produșilor de reacție arată însă că se formează aproape întotdeauna toți cei trei izomeri, dar în proporții foarte diferite (A. F. Holleman; 1895—1910; date mai recente se găsesc în tabela 6).

Tabela 6

Procente de izomeri obținuți la nitrarea unor derivați monosubstituiți ai benzenului, C_6H_5X

Substituentul X	*orto* %	*para* %	*meta* %	Substituentul X	*orto* %	*para* %	*meta* %
OH	40	60	~0	CCl_3	7	29	64
F	12	87	~0,2	$CONH_2$	27	~3	70
Cl	31	69	~0,2	$COOC_2H_5$	28,3	3,3	68,4
Br	41	59	~0,2	CHO	~19	~9	72
I	41	59	~0,2	COOH	18,5	1,3	80,2
CH_3	57	40	3,2	COCl	8	~2	90
$CH_2COOC_2H_5$	42	47,4	10,6	NO_2	6,4	0,3	93,3
CH_2Cl	32	54	14	CF_3			99
CH_2F	28	54	18	$(CH_3)_3N^+$			100

2. Într-un compus C_6H_5X există cinci poziții în care poate intra un nou substituent, două poziții *orto*, două poziții *meta* și o poziție *para*, față de X. Dacă cele cinci poziții ar fi la fel de reactive, ar trebui ca produsul de reacție să conțină 40% izomer *orto*, 40% izomer *meta* și 20% izomer *para*. (Cele două poziții *orto* și cele două poziții *meta* fiind echivalente, li se atribuie un factor statistic 2.) Aceste proporții nu sînt întîlnite în realitate în nici o reacție. Urmează de aici că pozițiile *orto*, *meta* și *para* se substituie cu viteze diferite. Proporția celor trei izomeri ce iau naștere într-o substituție a unui derivat benzenic, C_6H_5X, este o măsură a vitezelor relative ale celor trei reacții simultane, concurente, în care se formează acești izomeri.

Bineînțeles că aceste considerații sînt valabile numai pentru reacții controlate cinetic. Practic toate reacțiile de substituție aromatică decurg sub control cinetic, deși unele dintre ele (de ex. sulfonarea și reacția Friedel-Crafts) pot fi conduse, în anumite condiții (temperatură înaltă, timp mai lung, exces de reactant sau catalizator) pînă la atingerea unui echilibru între izomeri. În amestecul de izomeri de echilibru, obținut în asemenea condiții, predomină firește

izomerul termodinamic mai stabil, de ex. acidul *p*-fenolsulfonic în cazul sulfonării fenolului (v. p. 13).

3. Se știe că unii derivați monosubstituiți ai benzenului, cum sînt toluenul, fenolul și anilina, se substituie cu viteze mai mari decît benzenul, iar alți derivați, de ex. nitrobenzenul, reacționează cu viteză mai mică. S-a conchis de aici că substituenții care orientează în *orto-para* activează, iar cei care orientează în *meta*, dezactivează nucleul benzenic (Holleman). Singurii substituenți care nu se conformează acestei reguli sînt halogenii: halogeno-benzenii se substituie în *orto-para* (v. tabela 6) dar viteza de reacție este mai mică decît la benzenul nesubstituit.

Prin măsurători de viteze de reacții s-a constatat că diferiții substituenți X, în C_6H_5X, influențează enorm de mult viteza substituției electrofile. Astfel, reacția de bromurare decurge la dimetilanilină de 10^{18} ori și la fenol de 10^{11} ori mai repede, dar la nitrobenzen de 10^6 ori mai încet decît la benzen (Robertson și de la Mare).

4. *Factori de viteze parțiale.* Din cele de mai sus și din datele tabelei 6, rezultă că substituenții X, din C_6H_5X, activează respectiv dezactivează în mod inegal pozițiile *orto*, *meta* și *para*. Astfel, la nitrarea toluenului, cei trei izomeri *orto*, *para* și *meta* se formează în proporțiile 57%, 40% și 3%. Pozițiile *meta* din toluen sînt deci mult mai puțin reactive decît pozițiile *orto* și *para*, iar poziția *para* este sensibil mai reactivă decît cele două poziții *orto*. Din aceste date singure nu se poate însă stabili dacă grupa metil activează pozițiile *orto* și *para* dezactivînd simultan poziția *meta*, sau activează pozițiile *orto* și *para* fără să influențeze reactivitatea poziției *meta* sau, în sfîrșit, activează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto* și *para*. Se pot obține însă informații în această privință prin determinarea *factorilor de viteze parțiale*, cu ajutorul *metodei reacțiilor concurente* (Ingold).

Se lasă doi compuși, ale căror viteze se compară, de ex. un amestec de benzen și un derivat monosubstituit C_6H_5X, de ex. toluen, în proporție cunoscută (de ex. 1 mol :1 mol), să concureze, în soluție omogenă, pentru aceeași cantitate (foarte mică) dintr-un reactant, de ex. de acid azotic. După terminarea reacției (și fără să fie necesară măsurarea timpului sau cunoașterea mecanismului de reacție) se determină proporțiile produșilor, în cazul de față raportul (molar) dintre nitrotoluenul (amestecul de izomeri) și nitrobenzenul formați în reacție. Raportul acesta, r, este egal cu raportul dintre viteza de nitrare a toluenului și viteza de nitrare a benzenului: $r = k_{\text{toluen}}/k_{\text{benzen}}$. *Viteza relativă totală*, r, este deci viteza de nitrare a toluenului exprimată într-o scară a cărei unitate este viteza de nitrare a benzenului.

Paralel cu această măsurătoare, se determină, prin analiză exactă, proporțiile a, b și c, de izomeri *orto*, *meta* și *para*, rezultați din reacție ($a + b + c = 1{,}0$). Cum benzenul posedă șase poziții cu reactivitate identică, este practic să se adopte pentru viteza de reacție totală a benzenului valoarea 6. Viteza de reacție totală a toluenului va fi deci $6r$. Înmulțind cu proporțiile celor trei izomeri, se obțin *factorii de viteze parțiale* pentru fiecare din cele trei poziții substituibile ale toluenului:

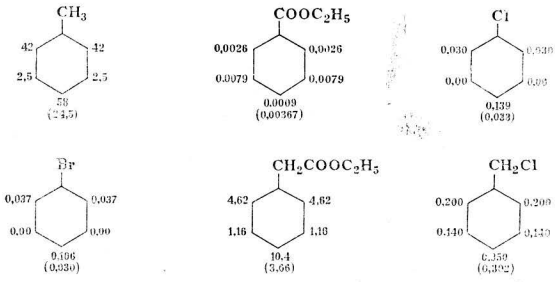
$$F_{\text{orto}} = 3ra; \qquad F_{\text{meta}} = 3rb; \qquad F_{\text{para}} = 6rc$$

(Se ține seamă, după cum se vede, de faptul că probabilitatea substituirii pozițiilor *orto* și *meta* este de două ori mai mare decît aceea a poziției *para*.) Factorii de viteze parțiale, F, reprezintă

deci vitezele cu care reacționează fiecare poziție substituibilă a compusului C_6H_5X, comparativ cu una din pozițiile benzenului.

În formulele de mai jos sînt notate, în dreptul diferitelor poziții substituibile ale citorva compuși aromatici reprezentativi, vitezele relative ale acestor poziții (factorii F) în reacția de nitrare. După cum se vede, unele viteze relative au valori supraunitare, iar altele subunitare, ceea ce denotă, în primul caz, că substituentul respectiv activează, în cel de-al doilea, că el dezactivează nucleul. (Cifrele, în paranteze, de sub fiecare formulă, sînt vitezele relative globale, r.)

Grupa CH_3 activează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto-para*, decît pozițiile *meta*; grupa CH_2COOR are aceleași efect, dar mai slab. Grupa COOR dezactivează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto-para*, decît pozițiile *meta*. Grupele Cl, Br și CH_2Cl dezactivează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *meta*, decît *orto-para*. Aceste rezultate, incoherente la prima vedere, se clarifică în lumina teoriei electronice.



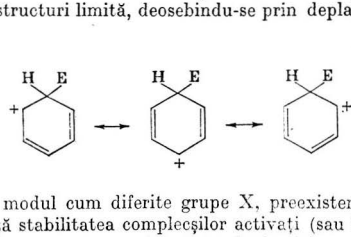
Mecanismul orientării substituției în nucleul benzenic. În substituțiile aromatice electrofile, reactanții iau parte la reacție sub formă de ioni pozitivi sau de molecule deficiente în electroni, ca Br^+, NO_2^+, R^+, RCO^+ sau SO_3 (v. în vol. I, mecanismele reacțiilor de halogenare, nitrare, alchilare, acilare și sulfonare aromatice). Pe de altă parte, densitatea de electroni din cele trei poziții substituibile ale unui compus C_6H_5X nu este egală (ca în cele șase poziții ale benzenului), ci este fie mărită, fie micșorată în raport cu a benzenului. Un substituent X legat de unul din atomii de carbon ai nucleului poate influența densitatea de electroni, la ceilalți cinci atomi de carbon, în două moduri diferite: prin efectul inductiv (atragere sau respingere de electroni: efect $-I$ sau $+I$) și prin efectul de conjugare (acceptare sau donare de electroni: efect $-E$ sau $+E$). Primul se transmite atît prin legături σ cît și prin legături π; cel din urmă numai prin legături π. Reactanții electrofili se fixează preferențial în acele poziții ale nucleului aromatic în care, pe baza efectelor menționate, densitatea de electroni este maximă în comparație cu celelalte poziții.

În forma ei primitivă, teoria electronică încerca să explice poziția intrării noului substituent, adică mărirea sau micșorarea densității de electroni

în pozițiile *orto*, *meta* și *para*, din C_6H_5X, numai prin efectele inductive și de conjugare produse de X asupra moleculei C_6H_5X *în starea fundamentală*. Potrivit concepțiilor moderne, viteza unei reacții este determinată, înainte de toate, de stabilitatea *stării de tranziție*, în etapa determinantă de viteză a reacției.

S-a arătat înainte că starea de tranziție (numită mai corect *complex activat*) poate fi tratată teoretic ca o moleculă obișnuită, de care se deosebește numai prin conținutul mare în energie și prin viața ei scurtă (v. vol. I, „Teoria stării de tranziție"). Proprietăți mult asemănătoare prezintă și intermediarii bogați în energie, cu viață scurtă, ce apar în reacțiile de substituție aromatică (vol. I, „Mecanismul substituției aromatice"). De aceea, în cele ce urmează, vom face abstracție de deosebirea subtilă dintre un intermediar nestabil și un complex activat.

La substituția benzenului, complexul activat ia naștere prin fixarea unui reactant electrofil, E^+, la unul din atomii de carbon, care trece de la starea de hibridizare sp^2 la sp^3. Prin aceasta o pereche de electroni π se localizează la acest atom de carbon, iar ceilalți patru electroni π se repartizează între cei cinci atomi de carbon rămași. Această situație poate fi reprezentată prin trei structuri limită, deosebindu-se prin deplasarea unor perechi de electroni:

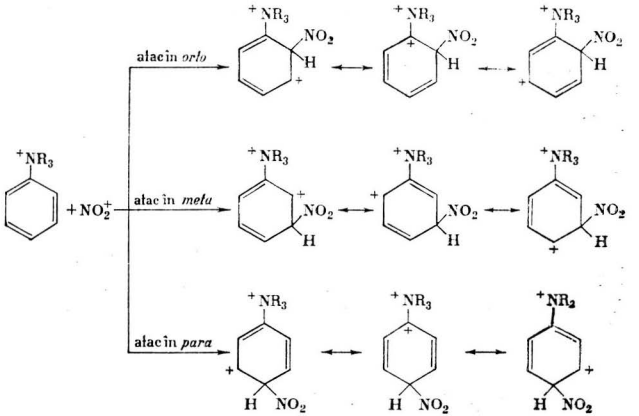


Vom analiza modul cum diferite grupe X, preexistente în nucleul aromatic, influențează stabilitatea complecșilor activați (sau intermediarilor nestabili) posibili. În studiul mecanismului substituției aromatice s-a utilizat mai mult reacția de nitrare (atacul ionului de nitroniu, NO_2^+, asupra nucleului aromatic); de aceea majoritatea exemplelor de mai jos se referă la **această reacție.**

1. *Orientarea produsă de grupe dotate numai cu efect inductiv. a. Grupe cu efect —I.* Un caz simplu este acela al unei grupe *oniu*, de ex. grupa trimetilamoniu, $^+N(CH_3)_3$, din nitratul de trimetilanililiniu, $C_6H_5N(CH_3)_3{}^+NO_3^-$. Prin nitrarea acestui compus se obține numai izomerul cu grupa NO_2 în poziția *meta*, viteza de reacție fiind foarte mică (D. Vorländer, 1919). Comportarea aceasta este surprinzătoare la prima vedere, știut fiind că derivații anilinei, cum sînt dimetilanilina și acetanilida, se nitrează predominant în *orto-para*.

Pentru a înțelege comportarea ionului de trimetilanililiniu este util să se formuleze toți complecșii activați ce pot lua naștere prin atacul ionului de nitroniu în cele trei poziții posibile. În fiecare din acești complecși activați,

distribuția electronilor este reprezentată (ca în cazul benzenului) prin trei structuri limită (R = CH_3):



Formarea unor structuri cum sînt cele de mai sus implică o reacție între doi ioni purtînd fiecare o sarcină elementară pozitivă întreagă. Din cauza respingerii electrostatice puternice, probabilitatea unor asemenea reacții este mică; nu reacționează decît molecule cu energie cinetică mare; energia de activare a reacției este deci mare și viteza de reacție este mică. Aceasta explică așa-numita „dezactivare a nucleului" de către substituenții orientînd în *meta* (v. mai sus).

Pe de altă parte, după cum reiese din formule, complecșii activați ai izomerilor *orto* și *para* trebuie să fie mai nestabili decît acela al izomerului *meta*, fiindcă primii doi conțin (în una din structurile limită ale lor) două sarcini pozitive la doi atomi vecini, cel din urmă însă nu. Respingerea electrostatică crește, după cum se știe, invers proporțional cu pătratul distanței. Din cauza aceasta este imposibil să se formeze complecșii activați ai izomerilor *orto* și *para*. Singur ia naștere complexul activat al izomerului *meta*, care se stabilizează prin expulzarea unui proton. Se formează numai *m*-nitro-derivatul.

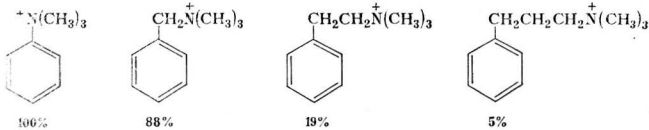
Alte săruri oniu, conținînd grupele $P(CH_3)_3^+$, $S(CH_3)_2^+$, $Se(CH_3)_2^+$ etc. se nitrează la fel ca și sarea de amoniu, cantitativ în poziția *meta*, cu viteză mică.

Nitrate în prezență de acid sulfuric concentrat sau fumans, anilina și dimetilanilina dau peste 50% *m*-nitroanilină, respectiv *m*-nitrodimetilanilină.

Grupele NH_3^+ și $N(CH_3)_2H^+$ orientează deci mai slab spre *meta* decît grupa $N(CH_3)_3^+$, probabil din cauză că sărurile de tipul $ArNH_3^+X^-$ sînt parțial disociate în $ArNH_2$ și HX.

În afară de grupele oniu, sînt puține alte grupe care să exercite numai un efect $-I$, fără vreun efect E. Printre acestea se află grupa SO_2 din sulfone; fenil-metil-sulfona, $C_6H_5SO_2CH_3$, se nitrează 100% în *meta*; acidul benzensulfonic, $C_6H_5SO_3H$, dă la nitrare 60% derivat *meta*-NO_2.

b. Grupe cu efect $-I$ în catena laterală. Efectul inductiv al grupei trimetilamoniu se transmite prin catene saturate, fireşte cu atît mai slab cu cît acestea sînt mai lungi (cifrele de sub formule indică procentele de izomer *meta*, obținute la nitrare):



La ultimul compus din seria de mai sus, efectul $-I$ al grupei oniu asupra nucleului benzenic este aproape insensibil, căci procentul de *meta*-nitro-derivat abia depăşeşte pe cel obținut din toluen (3%).

Acele grupe, care în afară de un efect inductiv mai exercită şi un efect de conjugare, nu pot manifesta decît pe cel dintîi atunci cînd se află într-o catenă laterală, fiindcă numai efectele inductive se transmit prin legături σ. Următoarele trei serii de substanțe ilustrează aceste efecte (cifrele de sub formule reprezintă, ca mai sus, procente de derivați *meta*, obținuți prin nitrare):

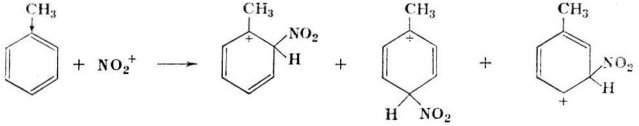
$C_6H_5NO_2$	$C_6H_5CH_2NO_2$	$C_6H_5CH_2CH_2NO_2$	
93%	67%	13%	
$C_6H_5CH_3$	$C_6H_5CH_2Cl$	$C_6H_5CHCl_2$	$C_6H_5CCl_3$
3%	14%	34%	64%
$C_6H_5CH_3$	$C_6H_5CH_2Br$	$C_6H_5CH_2Cl$	$C_6H_5CH_2F$
3%	7%	14%	18%

Din aceste proporții de *meta*-derivați, obținuți la nitrare în condiții comparabile, rezultă că intensitatea efectului inductiv al diferitelor grupe de atomi din derivații benzenului variază în aceeași ordine ca aceea dedusă din constantele de aciditate ale acizilor carboxilici (v. mai sus).

c. Grupe cu efect $+I$. Se ştie, din măsurători de momente electrice (vol. I) şi din influența lor asupra constantelor de aciditate ale acizilor carboxilici, că grupele alchil, ca CH_3, CH_3CH_2 etc., exercită un efect respingător de electroni $+I$. Aceste grupe neposedînd electroni π, efectele lor inductive nu

sînt tulburate de efecte de conjugare. Alchil-benzenii sînt nitrați predominant în pozițiile *orto-para*.

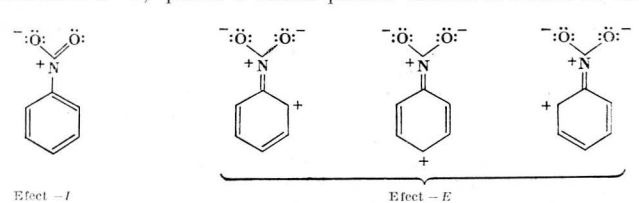
Grupele alchil fiind respingătoare de electroni, densitatea de electroni la atomul de carbon al nucleului de care sînt legate este mărită. Acest atom de carbon stabilizează deci o sarcină pozitivă. Complecșii activați cu sarcini pozitive la acești atomi sînt mai stabili decît ceilalți. Se redau aici numai cîteva din structurile limită (celelalte derivă din cele formulate, prin deplasări de electroni):



Cum grupele alchil nu au sarcini ionice întregi ca grupele oniu, ci numai sarcini parțiale, efectele lor electronice sînt mai slabe decît ale acestora. De aceea la alchil-benzeni nitrarea nu este cantitativă *orto-para*, ci se formează și *meta*-derivați în procente mici.

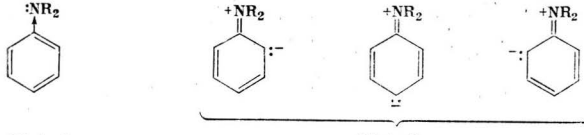
2. *Orientarea produsă de grupe dotate cu efecte de conjugare. a. Efecte —I și —E.* Efectele de conjugare nu se pot manifesta singure, ci se suprapun peste efectele inductive. Efectele de conjugare se pot exercita în același sens sau în sens opus efectelor inductive. În acest caz din urmă, întotdeauna efectul de conjugare predomină asupra efectului inductiv, determinînd singur poziția noului substituent.

Unele grupe, ca NO_2, CHO, COR, COCl, COOH, COOR, CN etc., prezintă atît efecte inductive cît și efecte de conjugare atrăgătoare de electroni. Efectul *—I* este deosebit de pronunțat la grupa nitro, care avînd o legătură coordinativă N—O, posedă o sarcină pozitivă formală la atomul de azot:

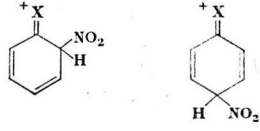


Efectul *—E* diminuează densitatea de electroni din pozițiile *orto* și *para*, împiedicînd reacția acestor poziții cu reactantul electrofil. Substituția electrofilă are deci loc predominant în *meta*, cu viteză mică.

b. Grupe cu efecte $-I$ și $+E$, antagoniste. Grupele care posedă o pereche de electroni neparticipanți la atomul grupei funcționale legat direct de nucleu, ca de ex. grupele NH_2, NHR, NR_2, OH, OR și halogenii, se conjugă cu electronii π ai nucleului, mărind selectiv densitatea de electroni în pozițiile *orto-para*. Aceste poziții devin astfel deosebit de accesibile atacului unui reactant electrofil, după cum rezultă din următoarele structuri limită:



Complecșii activați apărînd în reacțiile din această categorie au structuri *orto*-chinoide, respectiv *para*-chinoide, posibile datorită participării grupelor X preexistente în nucleu:

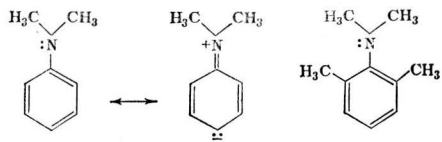


Efectul $+E$ predomină întotdeauna asupra efectului $-I$, indiferent de tăria acestuia din urmă. De aceea substituenții de acest fel orientează întotdeauna în *orto-para*. Vitezele de reacție relative ale compușilor de acest tip, cu excepția halogeno-benzenilor, sînt foarte mari comparativ cu benzenul.

Efectul $+E$ al grupelor preexistente X variază în sens invers cu electronegativitatea elementului legat de nucleu și este deci cel mai puternic la azot și cel mai slab la halogeni: $N > O > F$. Efectul inductiv $-I$ variază în sensul $F > O > N$. În consecință, așa cum este de așteptat, aminele se substituie cel mai ușor, dintre toți derivații benzenului; apoi urmează fenolii și ultimii sînt compușii halogenați. La compușii halogenați (cu efecte $+E$ mici și $-I$ mari) vitezele de reacție relative ale nitrării sînt chiar mai mici decît la benzen; nucleul este „dezactivat". (Excepție face numai fluorbenzenul, care se nitrează în *para* puțin mai repede decît benzenul.)

La halogeno-benzeni efectul $+E$ este slab, iar efectul $-I$ puternic. Cum ambele descresc în ordinea $F > Cl > Br > I$, puterea de orientare (raportul *meta*/*orto-para*) nu variază practic de la un halogen la altul, din cauza unei compensări a celor două efecte, încă incomplet explicate.

Conjugarea provocată de efectul $+E$ al grupei $(CH_3)_2N$ a putut fi dovedită în mod ingenios, cu ajutorul reacției de cuplare. După cum se știe, ionii de diazoniu sînt reactanți electrofili slabi și de aceea nu reacționează cu hidrocarburile aromatice, ci numai cu compușii aromatici foarte reactivi, cum sînt fenolii și aminele terțiare. Chiar cu acestea reacționează însă numai în poziția *para* față de grupa funcțională. Dacă teoria de mai sus este justă, la starea de tranziție a reacției de cuplare de ex. a dimetilanilinei (I) ia parte structura limită II, cu densitatea maximă de electroni în *para*. În această structură cele două grupe metil sînt forțate să adopte o poziție coplanară cu inelul benzenic (în timp ce în I, grupa $(CH_3)_2N$ se rotește liber față de planul inelului).



I II III

În dimetilxilidina (III), grupele metil de la azot nu pot adopta o conformație coplanară cu inelul, din cauza ocupării spațiului de către grupele metil din *orto*; în consecință, o structură analoagă cu II nu este posibilă. În realitate III nu cuplează cu diazo-derivații.

c. O grupă cu efect $+I$ și $+E$. Grupa $-O^-$ din fenoxizi posedă, din cauza sarcinii ionice întregi, un efect inductiv respingător de electroni mult mai puternic decît grupa OH din fenoli. Pe de altă parte, electronii neparticipanți de la oxigen, ai grupei $-O^-$, dezvoltă un efect de conjugare mai puternic decît ai grupei OH, legați în parte de un proton. Așa se explică reactivitatea mult mai mare a ionului de fenoxid, comparativ cu a fenolilor neionizați, în substituții electrofile, de ex. în reacții de bromurare (v. p. 3), cuplare cu ioni de diazoniu etc.

3. *Orientarea produsă de grupa vinil.* Electronii π ai dublei legături din derivații stirenului se conjugă cu nucleul benzenic (efect $+E$) la fel ca electronii neparticipanți ai grupelor HO și NH_2. Prin aceasta efectul $-I$ al grupei vinil (p. 22) este anihilat și această grupă orientează, în reacția de nitrare, aproape exclusiv în *orto-para* (predominant *orto*) cu dezactivarea nucleului (situație analoagă cu aceea a halogeno-benzenilor):

$C_6H_5—CH=CH—COOH$	$C_6H_5—CH=CH—NO_2$
0% *meta*-nitro-derivat	cca. 2% *meta*-nitro-derivat

Nuanțări mai fine în reactivitatea pozițiilor orto, meta, para. Teoria electronică explică satisfăcător, dar numai calitativ, orientarea substituției electrofile, în cele trei poziții *orto*, *meta* și *para*, ale compușilor aromatici nesubstituiți de tip C_6H_5X. Prevederile teoriei sînt mult mai puțin precise atunci cînd este vorba de influențe constituționale mai fine, cum sînt cele discutate sumar mai departe.

1. *Raportul orto/para.* Dacă într-un alchil-benzen, C_6H_5R, ar reacționa numai pozițiile *orto* și *para*, raportul statistic de izomeri *o*/*p* ar trebui să fie 66,6/33,3 = 2,0. Experimental au fost găsite, la cițiva alchil-benzeni, valorile ce urmează:

	$C_6H_5CH_3$	$C_6H_5CH_2CH_3$	$C_6H_5CH(CH_3)_2$	$C_6H_5C(CH_3)_3$
orto	57	55	14	12
meta	3	—	—	9
para	40	45	86	79
orto/*para*	1,6	1,2	0,16	0,14

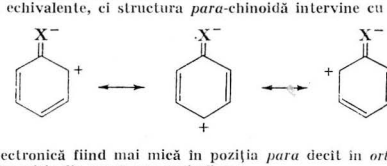
Raportul *orto*/*para* este deci mai mic decît 2. Fenomenul este datorit în mod evident unui *efect steric* al grupelor alchil preexistente în nucleu. Cu cît acestea sînt mai voluminoase, accesul reactantului în poziția *orto* este mai impiedicat și deci formarea celorlalți izomeri este favorizată. Efecte sterice analoage au fost observate și în seria: $C_6H_5CH_3$, $C_6H_5CH_2Cl$, $C_6H_5CHCl_2$, $C_6H_5CCl_3$.

Volumul noului substituent care intră în moleculă are de asemenea importanță. Dacă în același compus aromatic se introduc grupele Cl, NO_2, Br și SO_3H, ale căror volume cresc progresiv în ordinea indicată, proporția de izomer *orto* scade, în aceeași ordine, în favoarea izomerului *para* (Holleman).

2. În contrast cu cazul discutat mai sus, se observă un raport *orto*/*para* excesiv de mare la nitrarea unor compuși aromatici conținînd grupe ce orientează predominant în *meta* (prin efecte $-I$ și $-E$):

	C_6H_5CHO	C_6H_5COOEt	C_6H_5COOH	$C_6H_5NO_2$
orto	~ 19	28	18	6,4
meta	72	68	80	93,3
para	9	3	1,3	0,3
orto/*para*	2,1	9,3	14	21

Cea mai probabilă explicație este că efectul $-E$ al grupelor din nucleu se exercită mai puternic asupra poziției *para*, decît asupra pozițiilor *orto* (din motive ce nu sînt evidente în teoria electronică elementară, dar sînt justificate mecanic-cuantic). Cu alte cuvinte cele trei structuri limită nu sînt echivalente, ci structura *para*-chinoidă intervine cu o pondere mai mare:



Densitatea electronică fiind mai mică în poziția *para* decît în *orto*, atacul reactantului electrofil în această poziție din urmă este mai eficace.

3. La nitrarea fenolului, a eterilor fenolici, a dimetilanilinei etc. (în care substituentul preexistent are un efect $-I$ slab și un efect $+E$ puternic) proporția de izomer *para* întrece întotdeauna, și uneori mult, raportul statistic *orto*/*para* = 2. Explicația este aceeași ca în cazul precedent. Din motive mecanic-cuantice, densitatea de electroni este mai mare în poziția *para* decît în pozițiile *orto*; în consecință complecșii activați ai izomerilor *para* sînt mai stabili decît ai izomerilor *orto* (v. structurile limită respective la p. 33).

4. În toate exemplele prezentate pînă acum am admis că poziția în care are loc substituția este determinată numai de grupa de atomi preexistentă în nucleu și nu este influențată de natura noului substituent care intră în moleculă. Această premisă nu este nicidecum generală și în multe cazuri (importante în practică) este contrazisă de experiență.

Un exemplu este reacția de nitrozare a fenolului, în care raportul *orto*/*para* este 8/92 (la nitrarea fenolului raportul *orto*/*para* este 40/60). Nitrozarea dimetilanilinei duce exclusiv la *p*-nitrozodimetilanilină. Un alt exemplu este reacția de cuplare a fenolilor și a aminelor aromatice cu diazo-derivați aromatici, care după cum se știe are loc (în seria benzenului) exclusiv în poziția *para*.

Selectivitatea aceasta mărită sau exclusivă pentru poziția *para* este în mod evident corelată de reactivitatea reactantului electrofil. Cu cît un reactant este mai reactiv, adică mai electrofil, el este mai puțin selectiv față de cele trei poziții care îi stau la dispoziție (H.C. Brown, 1952). Ciocnirile cu pozițiile sărace în electroni se soldează cu o combinare într-o proporție mai mare decît în cazul unui reactant mai puțin reactiv, mai sărac în energie. Ionii de nitrozoniu, NO^+ și de diazoniu, ArN_2^+, sînt desigur mai stabili, deci mai puțin reactivi, decît de ex. ionii NO_2^+ și Br^+. Primii nu reacționează cu hidrocarburile aromatice, ci numai cu fenolii sau aminele terțiare aromatice și, chiar în cazul acesta, își aleg poziția cea mai bogată în electroni, care este poziția *para*.

C. SUBSTITUȚIA AROMATICĂ NUCLEOFILĂ

În timp ce atacul unui reactant electrofil asupra unei hidrocarburi aromatice provoacă eliminarea unui proton:

$$Ar—H + E^+ \longrightarrow Ar—E + H^+$$

atacul similar al unui reactant nucleofil presupune eliminarea unui ion de hidrură:

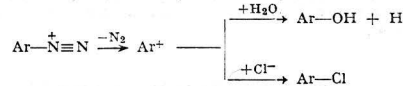
$$Ar—H + Y^- \longrightarrow Ar—Y + H:^-$$

Ionul de hidrură, deși este mai stabil decît protonul liber (căci poate exista independent, în hidruri metalice ca LiH sau CaH_2), este prea bogat în energie pentru a fi stabil în dizolvanți donori de protoni (cu care reacționează imediat dînd o moleculă H_2). Pe de altă parte, în dizolvanți protici (apă, alcooli etc.) nu pot exista reactanți Y^-, suficient de nucleofili (baze suficient de tari), capabili de a deslocui un ion de hidrură. (Din cauza efectului de nivelare al dizolvantului, descris în vol. I, în apă sau în alcooli, ROH, nu pot exista baze mai tari decît ionii HO^- respectiv RO^-.) Din această cauză, deslocuirea nucleofilă a ionului de hidrură nu pare să fi fost observată vreodată la hidrocarburi aromatice; ea este însă posibilă la unii compuși heterociclici cu caracter aromatic (v. „Piridina") și la unii compuși aromatici conținînd grupe puternic atrăgătoare de electroni (v. mai departe). În acest caz din urmă este necesară de obicei prezența unui agent oxidant pentru acceptarea ionului de hidrură. Din această cauză substituțiile aromatice nucleofile, prin deslocuirea ionului de hidrură, joacă un rol minor în chimia sintetică (v. și mai departe).

În schimb sînt accesibili substituției nucleofile numeroși compuși aromatici, Ar—X, în care X este o grupă capabilă să formeze un anion stabil, de ex. grupele Cl sau SO_3^-. Printre reacțiile de acest tip se numără unele de mare interes practic, de ex. obținerea fenolilor prin topitura alcalină a arilsulfonaților de sodiu.

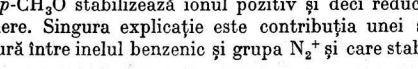
Ca și substituția nucleofilă la carbonul saturat, substituția aromatică nucleofilă poate avea loc prin trei mecanisme diferite: *a.* un mecanism unimolecular, în care etapa lentă determinantă de viteză constă în ruperea unei legături (analog mecanismului SN1); *b.* un mecanism bimolecular (analog mecanismului SN2); *c.* un mecanism prin eliminare urmată de adiție, fără analogie în seria compușilor saturați.

Mecanismul unimolecular. Descompunerea termică a ionilor de diazoniu aromatici în soluție apoasă constă în formarea unui cation nestabil, prin eliminarea unei molecule de azot (foarte stabilă). Cationul reacționează repede cu molecule de dizolvant sau cu alte specii nucleofile din soluție, de exemplu:

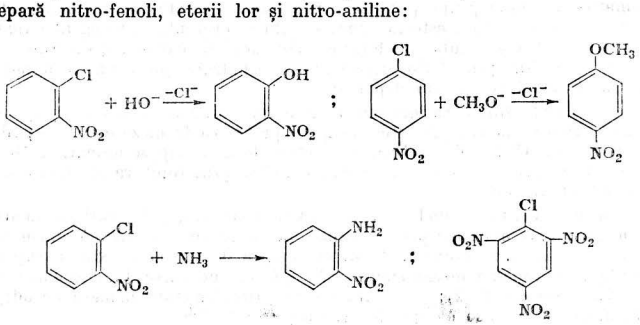


Cinetica reacției este de ordinul I. Etapa lentă, determinantă de viteză este deci formarea ionului pozitiv, Ar^+. Viteza de reacție nu variază cu concentrația ionului Cl^- din soluție (raportul ArOH/ArCl, în produsul de reacție, însă variază). Diferite variante al acestei reacții au fost descrise înainte (vol. I, „Diazo-derivații aromatici").

Substituenții atrăgători de electroni ca *m*-Cl (efect $-I$) și *p*-NO_2 (efect $-I$ și $-E$), micșorează viteza de descompunere a sărurilor de diazoniu, iar *m*-CH_3 și *m*-HO accelerează reacția de descompunere. În schimb, grupele *p*-HO și *p*-CH_3O stabilizează ionul pozitiv și deci reduc viteza reacției de descompunere. Singura explicație este contribuția unei structuri limită cu dublă legătură între inelul benzenic și grupa N_2^+ și care stabilizează această legătură:



Mecanismul bimolecular. Grupele nitro, în pozițiile *orto* și *para* de exemplu față de un atom de halogen, activează mult acest atom, care reacționează ușor, la temperaturi relativ joase, cu reactanții nucleofili. Astfel se prepară nitro-fenoli, eterii lor și nitro-aniline:



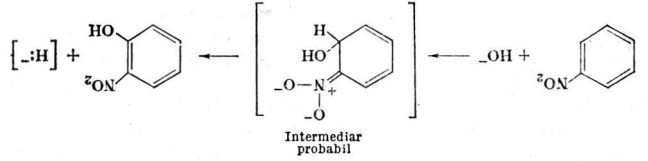
Două sau trei grupe nitro, în pozițiile *orto* și *para*, activează și mai puternic halogenul. Trinitro-clorbenzenul sau *clorura de picril*, formulată mai sus, are reactivitatea unei cloruri acide, hidrolizîndu-se în contact cu apa.

Nu numai grupele NO_2, ci și alte grupe cu efecte electronice $-I$ și $-E$ produc efecte similare, prin micșorarea densității de electroni la centrul de reacție. Printre aceste grupe se numără, în ordinea activității descrescînde: N_2^+, NO_2, CH_3SO_2, CN, $COCH_3$, COOR, halogenii. Remarcabilă este marea putere de activare a grupei N_2^+ din ionul de diazoniu (v. vol. I). Dimpotrivă, grupele cu efecte $+I$ și $+E$ desactivează grupele din pozițiile *orto* și *para* capabile de a se elimina. Așadar, *în substituția aromatică nucleofilă, grupele preexistente la nucleu au efecte electronice de orientare inversate față de cele observate în substituția aromatică electrofilă.*

Printre halogeni, fluorul este deslocuit cel mai ușor de reactanții nucleofili. Vitezele relative ale reacțiilor *p*-halogeno-nitrobenzenilor cu etoxidul de sodiu variază în ordinea: F : Cl : Br : I = 3100 : 13 : 12 : 1. (Se știe că, în substituția nucleofilă bimoleculară alifatică, secvența este: I > Br > > Cl > F.)

Afară de halogeni, și alte grupe pot fi deslocuite de reactanți nucleofili, de ex. (după J. F. Bunnett): $F > NO_2 > Cl \sim Br > I > OSO_2Ar > > NR_3 > OAr > OR > SO_2R > NR_2 > H$. (Succesiunea aceasta poate fi puțin diferită în unele cazuri.)

Ionul de hidrură este cel mai greu de deslocuit. Nitrobenzenul, încălzit la temperatură ridicată cu hidroxizi alcalini, dă *o*-nitrofenolul:

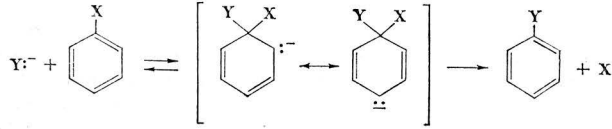


Intermediar probabil

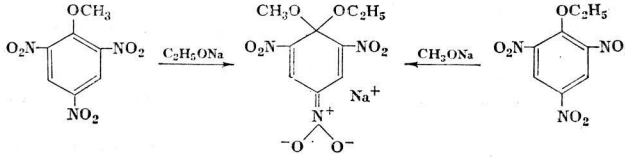
$$H:^- + H_2O \longrightarrow H_2 + HO^-$$

Cu baze mai tari decît ionul hidroxil, deslocuirea ionului de hidrură este mai ușoară. Astfel, cu combinația sodată a difenilaminei, $(C_6H_5)_2N^-Na^+$, nitrobenzenul dă *p*-nitro-trifenilamina, $p\text{-}O_2NC_6H_4N(C_6H_5)_2$, iar cu combinația litică a piperidinei, $(CH_2)_5N^-Li^+$, se formează *o*-piperidino-nitrobenzen, $O_2NC_6H_4N(CH_2)_5$. În unele cazuri prezența unor agenți oxidanți favorizează reacțiile de acest tip, captînd ionul de hidrură (v. „Sinteza alizarinei").

Reacțiile descrise mai sus au cinetică de ordinul II. Intermediarii în reacțiile de substituție aromatică nucleofilă sînt analogi celor ce apar în substituția electrofilă, dar fireşte au sarcină negativă:



Grupele nitro activează nucleul aromatic, conjugîndu-se cu acesta. Intermediarii de tipul de mai sus sînt relativ stabili şi în unele cazuri au putut fi izolaţi, de ex. din trinitroanisol şi etoxid de sodiu (J. Meisenheimer, 1902):



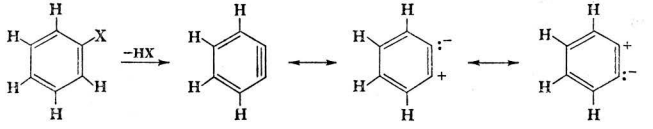
Acelaşi produs de adiție se obține din trinitrofenetol şi metoxid de sodiu.

Substituţii precedate de eliminare. Arine. La topirea cu hidroxizi alcalini, *para*-halogeno-fenolii şi *orto*-halogeno-fenolii dau întotdeauna şi resorcină, alături de produşii normali de reacţie, pirocatechina şi hidrochinona. Uneori resorcina este produsul principal de reacţie. La hidroliza energică, cu hidroxizi alcalini, a *o*-clor- şi *p*-clortoluenilor, se obţine şi *m*-cresol, uneori în proporţie mare. De asemenea, în reacţiile *orto*- şi *para*-diclorbenzenilor şi a altor compuşi *orto*- sau *para*-disubstituiţi, cu amidură de sodiu, $NaNH_2$, sau cu combinaţiile aminelor secundare cu litiu sau potasiu, ca piperidinlitiul, $(CH_2)_5NLi$ sau difenilamino-potasiu, $(C_6H_5)_2NK$, se formează, pe lîngă alţi produşi, şi derivaţii respectivi de *m*-fenilendiamină.

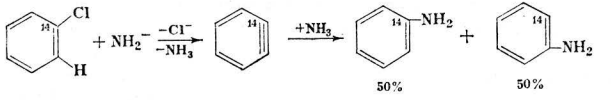
S-a dovedit că în aceste reacţii se formează, prin eliminare de hidracid, un intermediar, C_6H_4, conţinînd o triplă legătură în locul uneia din legăturile duble ale benzenului. Acest compus a fost numit *dehidrobenzen* sau *benzin*. Intermediari de acest fel se formează şi în reacţii similare ale naftalinei şi ale fenantrenului; de aici termenul general de *arine*, atribuit acestor compuşi nestabili.

Acetilenele obişnuite posedă, datorită hibridizării *sp* a atomilor de carbon, o structură liniară (v. vol. I). De aceea nu au putut fi obţinute cicloalchine stabile decît la inelele C_8 sau mai mari (v. vol. I). În dehidrobenzen,

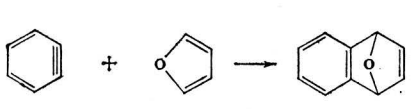
tripla legătură este foarte tensionată, din care cauză doi electroni π ai triplei legături sînt probabil decuplați în mare măsură. Aceasta explică marea reactivitate a acestor compuși:



Apariția dehidrobenzenului ca intermediar într-o reacție de substituție nucleofilă a fost propusă pentru prima oară de G. Wittig (1942). O dovadă experimentală a fost adusă la tratarea clorbenzenului-^{14}C cu amidură de sodiu în amoniac lichid; se obține anilină cu grupa NH_2 egal distribuită între atomul marcat și cel vecin cu el (J. D. Roberts, 1953):

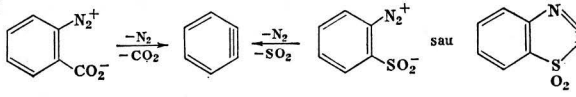


Viața dehidrobenzenului în soluție este destul de lungă pentru a-i permite să reacționeze cu el însuși dînd bifenilen (v. vol. I) alături de alți compuși, sau pentru a reacționa prin sinteze dien cu diferite diene reactive. Așa de exemplu dehidrobenzenul, care se formează la tratarea *o*-fluor-brombenzenului cu amalgam de litiu, se combină cu furan dînd un aduct cu punte oxidică. Acesta se transformă, la tratare cu acizi, în α-naftol (G. Wittig, 1955):



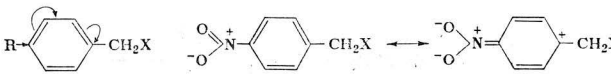
Dehidrobenzenul reacționează în mod similar cu ciclopentadiena și cu antracenul; cu această hidrocarbură din urmă se formează tripticen (v. p. 473 și vol. I).

Foarte ușor (la temperatură joasă) se formează dehidrobenzen din derivați ai benzenului conținînd în pozițiile *orto* două grupe care pot forma la eliminare molecule stabile. Asemenea reacții dau sărurile de diazoniu obținute din acid *o*-aminobenzoic (M. Stiles, 1960) sau din acid *o*-aminobenzensulfonic (G. Wittig, 1962):



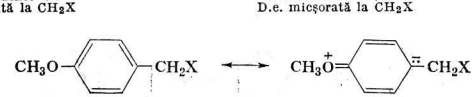
D. REACȚII ALE CATENELOR LATERALE

Influența substituenților din nucleu asupra reactivității catenei laterale. Catenele laterale din alchil-benzeni (de ex. grupa metil din toluen) sînt inerte față de reactanții electrofili și nucleofili. Reactivitatea atomilor de hidrogen și a grupelor funcționale din poziția α a catenei laterale poate fi însă mult modificată de către substituenții din nucleul aromatic. Substituenții din nucleu influențează reacțiile catenelor laterale prin aceleași efecte electronice (inductive și de conjugare) care intervin și în reacțiile nucleului; ei determină o modificare a densității de electroni în catena laterală. Aceste efecte pot fi reprezentate prin următoarele scheme (R = un alchil; X = H, un halogen, un aril-sulfonat, de ex. O—O_2SAr etc.; D.e. = densitatea de electroni):



Substituent: $+I$
D.e. mărită la CH_2X

Substituent: $-I$; $-E$
D.e. micșorată la CH_2X



Substituent: $-I$ (slab); $+E$ (puternic)
D.e. mărită mult la CH_2X

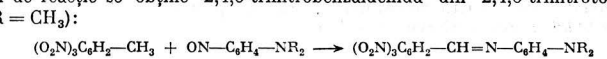
1. *Activarea metilului prin substituenți —I, —E.* *p*-Nitrotoluenul, *o*-nitrotoluenul, mai bine încă 2,4-dinitrotoluenul și foarte ușor 2,4,6-trinitrotoluenul

dau reacții de condensare caracteristice, similare celor cunoscute la nitroderivații alifatici, de exemplu:

Oxima *p*-nitrobenzaldehidei

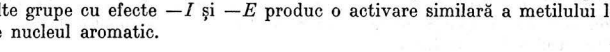
trans-2,4-Dinitrostilben

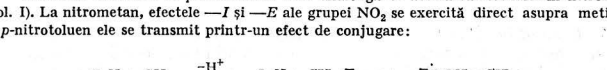
La fel reacționează *p*-nitrozodimetilanilina. Prin hidroliza produsului de reacție se obține 2,4,6-trinitrobenzaldehida din 2,4,6-trinitrotoluen (R = CH_3):



Se știe că în reacțiile de condensare de acest fel, intermediarul este un anion, $ArCH_2:^-$ (vol. I). Grupele nitro acidifică deci suficient metilul pentru a face posibilă formarea unui asemenea anion prin cedarea unui proton. Alte grupe cu efecte $-I$ și $-E$ produc o activare similară a metilului legat de nucleul aromatic.

Activarea metilului în *p*-nitrotoluen este analoagă cu activarea metilului în nitrometan (vol. I). La nitrometan, efectele $-I$ și $-E$ ale grupei NO_2 se exercită direct asupra metilului, la *p*-nitrotoluen ele se transmit printr-un efect de conjugare:

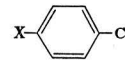




Fenomenul se numește *vinilogie*, iar compușii respectivi *vinilogi*.

2. *Solvoliza halogenurilor și aril-sulfonaților de benzil.* Compușii aceștia se numără printre acele combinații limită care, în funcție de condiții, reacționează fie după mecanismul SN2, fie după SN1 (sau după un mecanism intermediar între acestea) (v. vol. I, „Mecanismele reacțiilor compușilor halogenați").

În reacția cu ioni de iod (Y = Cl), în soluție de acetonă, și în reacția cu etoxid de sodiu (Y = F), în etanol



absolut (condiții favorabile mecanismului SN2), viteza de reacție scade în modul următor, când variază X:

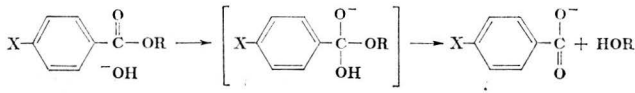
$$NO_2 > Cl > H$$

Dimpotrivă, la hidroliza într-un amestec acetonă-apă (Y = Cl sau $O{-}O_2SC_6H_4CH_3$) (condiții favorabile mecanismului SN1), viteza de reacție variază în sensul următor, când X este:

$$CH_3 > H > Cl > NO_2$$

Reacțiile din urmă decurg probabil printr-un cation benzilic. Acesta este deci stabilizat de substituenții care măresc densitatea de electroni la centrul de reacție și este destabilizat de ceilalți substituenți.

3. *Hidroliza bazică a benzoaților de benzil.* Hidroliza esterilor prin rupere acil-oxigen este o reacție de ordinul II, având loc prin atacul unui ion hidroxil la carbonul grupei carboxil (v. vol. I):



Teoria prevede că reacția este accelerată de o densitate de electroni mică la carbonul grupei CO, deci atunci când X este atrăgător de electroni. În concordanță cu teoria, viteza acestei reacții scade, în funcție de natura substituentului X, în ordinea:

$$O_2N > Hlg > H > CH_3$$

4. *Ecuația lui Hammett* (1940) stabilește o relație cantitativă între structura și constanta de viteză sau constanta de echilibru a membrilor unei serii de derivați benzenici, având aceeași grupă reactivă la carbonul α al catenei laterale, dar posedînd substituenți diferiți în pozițiile *meta* și *para*. (Considerațiile acestea nu se aplică la poziția *orto* fiindcă substituenții din această poziție influențează echilibrele și vitezele de reacție nu numai prin efecte electronice, ci și prin efecte sterice.)

Constanta de viteză, k_X, sau constanta de echilibru, K_X, a unei reacții a oricărui compus de forma $XC_6H_4CH_2Y$ sau XC_6H_4COOR (în care X = un alchil, un halogen, NO_2, NR_2 etc., iar Y este un halogen, OSO_2Ar etc.) este corelată prin ecuația 1 de constanta de viteză k_0 și prin ecuația 2 de constanta de echilibru K_0 a derivatului corespunzător nesubstituit (substituit cu hidrogen) la nucleu, $C_6H_5CH_2Y$ sau C_6H_5COOR.

$$\log\left(\frac{k_X}{k_0}\right) = \sigma\rho \qquad (1)$$

$$\log\left(\frac{K_X}{K_0}\right) = \sigma\rho \qquad (2)$$

Mărimea σ este un parametru al substituentului X de la nucleu, iar ρ este un parametru al reacției (hidroliză, alcooliză etc., într-un anumit dizolvant, în condiții date).

Valorile σ se determină din proprietăți ușor de măsurat, de ex. din constante de aciditate, K_X, ale acizilor XC_6H_4COOH și din constanta de aciditate K_0, cunoscută, a acidului nesubstituit, C_6H_5COOH (ambele la 25°); se aplică ecuația 2, introducînd ρ egal cu unitatea.

Pentru a afla mărimea ρ se măsoară constantele de viteză sau de echilibru ale termenilor unei serii de compuși cu aceeași grupă funcțională CH_2Y sau COOR, dar conținînd diferiți substituenți X, ale căror valori σ sînt cunoscute (de obicei luate din tabele, cum este tabela 7). Logaritmii constantelor măsurate se înscriu în funcție de valorile σ, iar panta dreptei ce trece prin punctele acestei diagrame este valoarea ρ a reacției considerate.

Un substituent cu σ pozitiv este mai atrăgător de electroni decît hidrogenul; σ negativ arată că substituentul este respingător de electroni. Reacțiile cu ρ pozitiv sînt accelerate de substituenții atrăgători de electroni, cele cu ρ negativ sînt accelerate dimpotrivă de substituenții respingători de electroni.

Cum logaritmul unei constante de echilibru (K) este proporțional cu variația entalpiei libere standard de reacție (conform ecuației $\Delta G° = -RT\ln K$), iar logaritmul unei constante de viteză (k) este proporțional, conform teoriei stării de tranziție, cu entalpia liberă standard de activare, reprezentată printr-o ecuație de formă mult asemănătoare ($\Delta G^{\neq} = -RT\ln K^{\neq}$), ecuația lui Hammett poate fi considerată ca o *relație liniară între constantele de viteză, respectiv constantele de echilibru și variațiile entalpiilor libere*. Din marele material experimental examinat, apare că în majoritatea cazurilor (cînd nu intervin efecte sterice) substituenții de la nucleu influențează echilibrul sau viteza de reacție numai prin capacitatea lor de a mări sau micșora, prin efecte inductive sau de conjugare, densitatea de electroni la centrul de reacție. Așa se explică paralelismul neobișnuit dintre o mărime termodinamică (K) și o mărime cinetică (k).

În tabela 7 sînt redate constantele σ Hammett ale cîtorva substituenți X mai importanți; în tabela 8 sînt redate constantele ρ ale unor reacții.

Tabela 7

Constante de substituenți, σ

Substituent la nucleu	σ		Substituent la nucleu	σ	
	meta	*para*		*meta*	*para*
CH_3	−0,07	−0,17	NH_2	−0,16	−0,66
$C(CH_3)_3$	−0,07	−0,15	$N(CH_3)_2$	−0,21	−0,83
F	+0,34	+0,06	$NHCOCH_3$	+0,21	0,00
Cl	+0,37	+0,23	NO_2	+0,71	+0,78
Br	+0,39	+0,23	CHO	+0,38	+0,22
I	+0,35	+0,28	$COCH_3$	+0,38	+0,50
OH	+0,10	−0,37	COOH	+0,35	+0,41
O^-	−0,71	−1,00	COO^-	+0,10	+0,13
OCH_3	+0,11	−0,27	CN	+0,56	+0,66

Folosirea ecuației Hammett poate fi ilustrată printr-un exemplu. În cursul unei serii de experiențe efectuate asupra unui număr mare de benzoați de etil substituiți la nucleu, s-a găsit că *m*-nitro-derivatul se hidrolizează (în etanol de 85%, în prezență de hidroxid de sodiu, la 25°) de 65,3 ori mai repede decît benzoatul de etil nesubstituit. Introducînd în ecuația 1 această valoare, pentru k_X/k_0 și valoarea σ din tabela 7 pentru m-NO_2, se găsește $\rho = +2{,}54$. O valoare mai exactă pentru ρ (media unor măsurători efectuate pe un număr mai mare de acizi benzoici substituiți) este +2,537 (v. tabela 8). Folosind această valoare și valoarea σ pentru p-OCH_3 din tabela 7 în ecuație, se prevede că *p*-metoxibenzoatul de etil se va hidroliza (în condițiile specificate) mai încet decît benzoatul de etil, cu factorul 0,206. Valoarea experimentală este 0,214.

Tabela 8

Constante de reacții, ρ

Reacție	Dizolvant	Temp.°	Echilibru sau viteză	ρ
Ionizarea acizilor benzoici	apă	25	e	+1,000
Ionizarea acizilor benzoici	etanol	25	e	+1,957
Ionizarea fenolilor	etanol 50%	21	e	+2,545
Ionizarea ionilor de aniliniu	apă	25	e	+2,767
HCN + benzaldehide	etanol	20	e	−3,974
Hidrol. $XC_6H_4CH_2Cl$	acetonă 50%	60	v	−1,688
Hidrol. $XC_6H_4COOC_2H_5$	etanol 85%; HO^-	25	v	+2,537
Hidrol. $XC_6H_4CONH_2$	etanol 60%; H^+	52	v	−0,483
Esterif. $XC_6H_4CO_2H + CH_3OH$	metanol	40	v	−0,216

Examinînd tabela 7 se constată că, în concordanță cu rezultatele observațiilor calitative expuse în paginile precedente, grupele atrăgătoare de electroni au constante σ pozitive, iar cele respingătoare, negative. Constantele σ nu disting însă între efectele inductive și efectele de conjugare. Faptul însă că, de exemplu grupele OH și OCH_3 au valori σ pozitive în *meta* și negative în *para*, oglindește antagonismul dintre efectele $-I$ și $+E$ al acestor grupe, descris mai sus (p. 36). Din constantele σ ale halogenilor rezultă că efectul $-I$ al halogenilor este mai puternic decît al hidroxilului. Pe de altă parte, diferențele între σ_m și σ_p la cei patru halogeni sînt o indicație că efectul de conjugare al halogenilor ușori, în special al fluorului, este mai puternic decît al halogenilor grei.

Ecuația Hammett s-a dovedit de mare utilitate în determinări de reactivități și mecanisme de reacție. În anii din urmă au fost propuse diferite variante ale ecuației Hammett (diferite tipuri de constante σ) care tind să redea mai corect în special efectele de conjugare ale diferitelor grupe. Au fost imaginate asemenea ecuații și pentru reacțiile compușilor saturați.

II. ACIZI ALDEHIDICI ŞI ACIZI CETONICI

Proprietăţile combinaţiilor conţinînd în molecula lor grupa carboxil, alături de o grupă aldehidică sau cetonică, variază mult cu poziţia reciprocă a celor două grupe funcţionale. Se împart, de aceea, combinaţiile din această clasă în acizi α-, β-, γ-aldehidici sau cetonici etc.

Unii acizi α-carbonilici sînt produşi naturali importanţi; acizii β-carbonilici sînt, mai toţi, produşi de sinteză, iar aplicaţiile lor se întîlnesc, în cea mai mare parte, tot în domeniul sintetic.

1. ACIZI α-ALDEHIDICI ŞI α-CETONICI

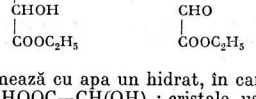
Nu poate exista decît un singur acid α-aldehidic, dar se cunosc numeroşi acizi α-cetonici, R—CO—COOH, deosebindu-se prin radicalul R.

Acidul glioxilic, HOOC—CHO, este o substanţă mult răspîndită în natură; se găseşte în stare liberă în agrişe, mere, struguri şi în alte fructe necoapte, din care apoi dispare după coacere.

Acidul glioxilic se obţine sintetic din acidul diclor- sau dibromacetic, prin hidroliză cu apă la 140°:

$$Cl_2HC—COOH + H_2O \longrightarrow O=HC—COOH + 2HCl$$

Se mai formează prin reducerea electrolitică a acidului oxalic, în soluţie de acid sulfuric, cu un catod de mercur (randament 87%). Esterul acidului glioxilic se obţine prin oxidarea tartratului de etil, cu tetraacetat de plumb (Criegee, 1933):



Acidul glioxilic formează cu apa un hidrat, în care apa este legată la fel ca în hidratul de cloral, $HOOC—CH(OH)_2$; cristale, uşor solubile în apă, greu în alcool şi eter, cu p.t. 98°. Majoritatea reacţiilor acestui acid au fost efectuate cu acest hidrat sau cu soluţiile sale apoase. Apa se elimină greu, obţinîndu-se acidul glioxilic anhidru, sub forma unui sirop cu miros sufocant.

Esterul acidului glioxilic, $C_2H_5OOC—CHO$, se obţine mai uşor în formă anhidră şi este un lichid (p.f. 130°) cu mare tendinţă de polimerizare.

Acidul glioxilic este o substanţă reactivă. Atît grupa carboxil cît şi grupa carbonil au reacţii normale: ultima formează o combinaţie bisulfitică,

o cianhidrină, o oximă, o fenilhidrazonă etc. Acidul glioxilic reduce soluția amoniacală de săruri de argint. Cu hidroxizi alcalini la rece, dar și cu apă, la cald, substanța aceasta se transformă, după schema reacției Cannizzaro, în acid glicolic și acid oxalic:

$$2\,HOOC{-}CHO + H_2O \longrightarrow HOOC{-}CH_2OH + HOOC{-}COOH$$

Acizi α-cetonici. 1. O metodă generală pentru prepararea combinațiilor din această clasă constă în condensarea clorurilor sau bromurilor acide cu cianură de argint sau de cupru. O altă metodă constă în condensarea clorurilor acide cu acid cianhidric în prezența piridinei (Claisen). Se obțin nitrilii acizilor cetonici, care formează, prin hidroliză cu acid clorhidric, acizii cetonici liberi:

$$CH_3{-}COCl + AgCN \longrightarrow CH_3{-}CO{-}CN \longrightarrow \underset{\text{Acid piruvic}}{CH_3{-}CO{-}COOH}$$

$$C_6H_5{-}COCl + AgCN \longrightarrow C_6H_5{-}CO{-}CN \longrightarrow \underset{\substack{\text{Acid fenilglioxilic}\\ \text{(Acid benzoilformic)}}}{C_6H_5{-}CO{-}COOH}$$

De asemenea se formează nitrilii acizilor cetonici din anhidride de acizi și acid cianhidric la 240° sau din cetenă și acid cianhidric.

2. Nitrilii acizilor α-cetonici se pot obține și din metil-cetone, prin nitrozare (v. p. 59) și deshidratarea izonitrozo-derivaților cu anhidridă acetică:

$$C_6H_5{-}CO{-}CH_3 + ONOH \longrightarrow C_6H_5{-}CO{-}CH{=}NOH \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5{-}CO{-}CN$$

3. O metodă generală pentru obținerea acizilor α-cetonici constă în oxidarea α-hidroxi-acizilor:

$$R{-}CHOH{-}COOH \longrightarrow R{-}CO{-}COOH$$

În mod asemănător se oxidează nitrilii α-hidroxi-acizilor (cianhidrinele aldehidelor), dînd nitrilii acizilor α-cetonici:

$$C_6H_5{-}CHOH{-}CN \xrightarrow[\text{sau } CrO_3]{KMnO_4} C_6H_5{-}CO{-}CN$$

4. O altă metodă, tot generală, pornește de la esterul acetilacetic, care întîi se alchilează (v. p. 70), apoi se transformă, prin tratare cu acid azotos, într-un α-oximino-ester. Acesta dă prin hidroliză un acid α-cetonic:

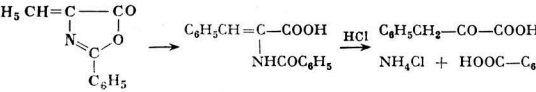
$$CH_3{-}CO{-}CH_2{-}COOEt \xrightarrow{RX} CH_3{-}CO{-}CHR{-}COOEt \xrightarrow{HNO_2}$$

$$CH_3COOH + R{-}C(=NOH){-}COOEt \xrightarrow{H_2O} R{-}CO{-}COOH$$

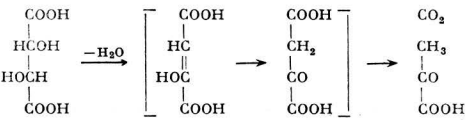
5. Prin condensarea esterului oxalic cu esteri de acizi monocarboxilici (p. 55) se obțin derivați alchilați ai esterului oxalilacetic. Prin hidroliza blîndă a acestora se produce și decarboxilare:

$$\begin{matrix} R{-}CH_2{-}COOEt \\ + \\ EtOOC{-}COOEt \end{matrix} \xrightarrow{-EtOH} \begin{matrix} R{-}CH{-}COOEt \\ | \\ CO{-}COOEt \end{matrix} \xrightarrow[\text{dil.}]{H_2SO_4} R{-}CH_2{-}CO{-}COOH$$

6. Acizii α-cetonici aromatici se obțin ușor din azlactone (v. „Amino-acizi. Sinteze"), prin hidroliză cu acizi minerali diluați:



7. Primul termen al seriei, *acidul piruvic*, se prepară ușor prin distilarea acidului tartric cu sulfat acid de potasiu (Berzelius, 1835). Intermediar se formează probabil, prin eliminarea unei molecule de apă, acidul hidroximaleic, a cărui formă cetonică, acidul oxalilacetic, se decarboxilează:



Proprietăți. 1. Atît grupa carboxil cît și grupa carbonil, din acizii α-cetonici, prezintă toate reacțiile caracteristice ale acestor grupe. Se cunosc esteri, oxime, hidrazone etc. ai acizilor α-cetonici. Grupa cetonică poate lua parte la reacții de condensare de tip aldolic și adiționează acid cianhidric și bisulfit de sodiu.

2. Acizii α-cetonici pot fi decarboxilați (mai greu însă decît acizii β-cetonici; v. mai departe). Acidul piruvic se descompune abia la încălzire cu acid sulfuric diluat, la 150°, în acetaldehidă și bioxid de carbon:

$$CH_3—CO—COOH \longrightarrow CH_3CHO + CO_2$$

În mod similar se decarboxilează și acidul fenilglioxilic, $C_6H_5—CO—COOH$.

Decarboxilarea acizilor α-cetonici este catalizată de aminele primare aromatice, de ex. de anilină, dar mai bine încă de o enzimă, *carboxilaza*, produsă de drojdia de bere. Aceasta acționează la rece, în soluție apoasă practic neutră. Datorită acestei reacții acidul piruvic este fermentat de drojdia de bere, dînd etanol și bioxid de carbon. Acidul piruvic este un intermediar important în fermentația alcoolică și în glicoliză (v. „Transformări biochimice ale monozaharidelor").

3. Prin încălzirea cu acid sulfuric concentrat, la 60—80°, se produce o reacție de decarbonilare:

$$C_6H_5—CO—COOH \longrightarrow C_6H_5—COOH + CO$$

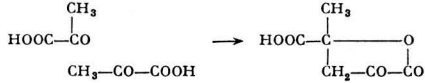
Prin marcarea unuia dintre atomi s-a putut stabili că oxidul de carbon provine din grupa carboxil a acidului inițial:

$$CH_3—{}^{14}CO—COOH \longrightarrow CH_3—{}^{14}COOH + CO$$

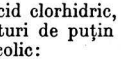
4. Acizii α-cetonici se oxidează uşor şi sînt deci agenţi reducători. Acidul piruvic reduce soluţia amoniacală de săruri de argint formînd o oglindă. Apa oxigenată realizează deosebit de uşor această oxidare, dînd cu randament cantitativ acidul monocarboxilic imediat inferior şi bioxid de carbon:

$$CH_3—CO—COOH + [O] \longrightarrow CH_3—COOH + CO_2$$

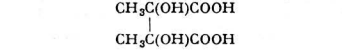
Acidul piruvic, acidul propanonoic, $CH_3—CO—COOH$, este un lichid cu p.f. 61°/12 mm şi 165°/760 mm, cu uşoară descompunere. Proaspăt purificat formează cristale cu p.t. 13,6°, care însă se descompun la conservare. Totodată are loc o condensare de tip aldolic, lentă, care poate fi accelerată de prezenţa acidului clorhidric şi care duce la o ceto-lactonă:



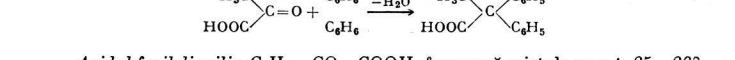
Prin reducere cu zinc şi acid clorhidric, acidul piruvic trece în acid lactic, $CH_3—CHOH—COOH$, alături de puţin *acid dimetiltartric*, care provine dintr-o condensare de tip pinacolic:



Reactivitatea grupei cetonice se manifestă şi în unele condensări cu derivaţi aromatici, catalizate de acidul sulfuric concentrat:



Acidul fenilglioxilic, $C_6H_5—CO—COOH$, formează cristale cu p.t. 65—66°. Se poate obţine prin aplicarea metodelor generale descrise mai sus sau pornind de la cianura de benzil:



O altă cale pentru obţinerea acidului fenilglioxilic constă într-o condensare Friedel-Crafts a benzenului cu clorura-ester a acidului oxalic:

$$C_6H_6 + ClOC—COOEt \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5—CO—COOEt + HCl$$

Acizi α-cetonici dicarboxilici. *Acidul mesoxalic*, $HOOC—CO—COOH + H_2O$, se prepară prin hidroliza ureidei sale, *aloxanul* (v. acolo). Esterul acidului mesoxalic se formează din esterul izonitrozo-malonic (vol. I):

$$(ROOC)_2CH_2 \xrightarrow{HNO_2} (ROOC)_2C=NOH \xrightarrow{hidrol.} (ROOC)_2CO$$

Acidul mesoxalic nu se poate obține anhidru, ci numai combinat cu o moleculă de apă, $(HOOC)_2C(OH)_2$; cristale incolore cu p.t. 121°. Esterul său se poate izola și anhidru, și are o culoare galben-verzuie. Esterul atrage apă din atmosferă, cu care dă un hidrat incolor; la distilare în vid, pierde însă din nou apa.

Acidul mesoxalic se descompune ușor, la încălzire în soluție apoasă, eliminînd bioxid de carbon și dînd acid glioxilic:

$$HOOC—CO—COOH \longrightarrow HOOC—CHO + CO_2$$

Acidul mesoxalic are proprietăți reducătoare puternice; formează o oximă, o fenilhidrazonă etc.

Acidul oxalilacetic, $HOOC—CH_2—CO—COOH$, este în același timp un α- și un β-ceto-acid și va fi descris în capitolul următor (p. 80).

Acidul α-cetoglutaric, $HOOC—CH_2CH_2—CO—COOH$, p.t. 113°, se obține sintetic prin hidroliza acidului α,α-dibromglutaric sau prin condensarea esterului succinic cu ester oxalic, urmată de hidroliză:

$$\begin{matrix} ROOC—CH_2CH_2—COOR \\ \\ ROOC—COOR \end{matrix} \xrightarrow{-ROH} \begin{matrix} ROOC—CH_2CH—COOR \\ \\ CO—COOR \end{matrix} \xrightarrow[-CO_2]{\text{hidrol.}} \begin{matrix} HOOC—CH_2CH_2 \\ \\ CO—COOH \end{matrix}$$

Acizii α-cetonici au o mare însemnătate biologică. Despre rolul acidului piruvic în unele procese biochimice s-a vorbit mai sus. Acidul α-cetoglutaric joacă un rol esențial în procesul biologic numit „Ciclul acidului citric" (v. acolo). Pe de altă parte, acizii α-cetonici sînt intermediari importanți în procesele de sinteză și degradare ale amino-acizilor.

2. ACIZI β-ALDEHIDICI ȘI β-CETONICI

Acizii liberi din această clasă sînt nestabili. Cel mai simplu reprezentant al acizilor β-cetonici și cel mai cunoscut, *acidul acetilacetic*, se obține prin hidroliza esterului său, sub forma unei mase cristaline, foarte higroscopice, cu p.t. 36—37°, solubilă în apă în orice proporție. Acest acid se descompune extrem de ușor, spontan sau la o ușoară încălzire, în bioxid de carbon și acetonă:

$$CH_3—CO—CH_2—COOH \longrightarrow CH_3—CO—CH_3 + CO_2$$

Acidul azotos transformă acidul acetilacetic, imediat, în izonitrozo-acetonă (oximino-acetonă), $CH_3—CO—CH{=}NOH$ și bioxid de carbon. Soluția apoasă a acidului acetilacetic dă cu clorura ferică o colorație roșie-violetă intensă, datorită formei enolice (p. 63).

Acidul acetilacetic este un intermediar normal al oxidării acizilor din grăsimi în organismul animal; el apare, în concentrații mici, în urina bolnavilor de diabet (v. vol. I, „Biochimia grăsimilor").

Unii acizi β-cetonici sînt mai stabili și se pot obține în stare cristalizată, dar și aceștia se decarboxilează la încălzire. Vom menționa *acidul benzoilacetic*, a cărui sare de sodiu se formează fie din esterul său, prin saponificare, fie din combinația sodată a acetofenonei suspendată în eter uscat, prin tratare cu bioxid de carbon:

$$C_6H_5—CO—CH_2Na + CO_2 \longrightarrow C_6H_5—CO—CH_2—COONa$$

Acidul benzoilacetic liber se poate recristaliza din benzen sau din eter de petrol și formează cristale care se topesc la 103—104°, decarboxilîndu-se. În soluție alcoolică, decarboxilarea se produce chiar la temperatura camerei. Stabilitatea mai mare a acidului benzoilacetic se datorește structurii sale enolice. Aceasta determină și stabilitatea acidului oxalilacetic (p. 80).

Esterii acizilor β-cetonici, spre deosebire de acizii liberi, sînt combinații stabile. Reacțiile prin care se formează acești compuși și transformările lor fac parte din metodele sintetice cele mai importante ale chimiei organice.

Condensări de esteri. *Esterul acidului acetilacetic* sau *acetilacetatul de etil* se obține prin tratarea acetatului de etil cu sodiu metalic (sub formă de bucăți sau sîrmă), la temperatura camerei (Geuther, 1863). Ecuația stoechiometrică a reacției indică eliminarea unei molecule de alcool între două molecule de ester (R este o grupă alchil, de obicei C_2H_5):

$$CH_3COOR + CH_3COOR \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—COOR + ROH$$

Sodiul ia parte la reacție și se obține de fapt combinația sodată a esterului acetilacetic, în care sodiul înlocuiește un atom de hidrogen. Reacția completă este deci redată prin:

$$CH_3COOR + CH_3COOR + Na \longrightarrow CH_3—CO—\overline{C}H—COOR\ Na^+ + ROH + {}^1/_2H_2$$

Din combinația sodată se pune apoi în libertate esterul β-cetonic, prin tratare cu un acid.

S-a observat că acetatul de etil extrem de bine purificat, de ultimele urme de alcool, nu reacționează cu sodiul metalic; reacția pornește însă dacă mediul de reacție conține mici cantități de alcool. Rezultă de aici că agentul de condensare nu este sodiul metalic, ci alcoxidul de sodiu ce ia naștere în reacția dintre acest metal și alcool. O dată reacția pornită, alcoolul ce se formează se transformă în noi cantități de alcoxid. Din cauza aceasta, cînd se lucrează cu ester bine purificat, viteza de reacție este mică la început dar crește pe măsură ce progresează reacția.

Ecuația stoechiometrică exactă a formării esterului acetilacetic sodat este deci:

$$CH_3—COOR + CH_3—COOR + RONa \longrightarrow CH_3—CO—\overline{C}H—COOR\ Na^+ + 2\ ROH$$

Agentul de condensare cel mai des utilizat, în condensările de esteri, este etoxidul de sodiu, C_2H_5ONa. Acesta se obține, liber de alcool, lăsînd să reacționeze pulbere de sodiu, suspendată într-un dizolvant inert (xilen, benzen sau eter), cu cantitatea calculată de etanol.

Unele condensări de esteri (în special cu ester oxalic) au loc chiar în prezență de alcool, fără ca randamentul să sufere.

Se mai folosesc ca agenți de condensare amidura de sodiu și hidrura de sodiu. Alți agenți de condensare au fost utilizați mai mult pentru elucidarea mecanismului de reacție (v. p. 61).

Amidura de sodiu este un agent de condensare mult mai puternic decît etoxidul de sodiu (fiindcă anionul NH_2^- este o bază mult mai tare decît $C_2H_5O^-$). În schimb, amoniacul format în reacție dă naștere uneori la reacții secundare (de ex. transformă grupa COOEt în $CONH_2$). Hidrura de sodiu a fost recomandată, în locul sodiului metalic, spre a evita o reacție secundară produsă de acesta: condensarea aciloinică între două molecule de ester (v. acolo).

Prin condensări de esteri se pot sintetiza numeroase combinații (L. Claisen; după 1887). Se disting în aceste reacții, la fel ca în condensările aldehidelor (vol. I), o *componentă metilenică* (donoare de electroni) și o *componentă esterică* (acceptoare de electroni). Componenta metilenică conține o grupă CH_3 sau CH_2 (vom vedea mai departe că în unele condiții poate reacționa chiar o grupă CH), activată prin vecinătatea unor grupe COOR, CO, CN etc. (Despre mecanismul acestei activări v. p. 85.)

Vom enumera principalele categorii de condensări de esteri:

1. *Condensări între esteri.* S-a descris mai sus condensarea esterului acetic cu el însuși. La fel se condensează și esterii omologilor acidului acetic, avînd o grupă CH_2 lîngă grupa COOR. La acești esteri superiori, randamentele sînt în general mai mici (v. și p. 61).

$$CH_3—CH_2—COOR + \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH_2}}—COOR \longrightarrow CH_3—CH_2—CO—\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}}—COOR + ROH$$

Se pot condensa și doi esteri deosebiți; interes preparativ prezintă însă numai cazul în care unul dintre ei nu poate fi decît componentă esterică și este foarte reactiv (altfel rezultă un amestec de esteri cetonici):

$$C_6H_5—COOR + CH_3—COOR \longrightarrow \underset{\text{Ester benzoilacetic}}{C_6H_5—CO—CH_2—COOR} + ROH$$

Esterul acidului oxalic reacționează deosebit de ușor, cu esteri alifatici:

$$ROOC—COOR + CH_3—COOR \longrightarrow \underset{\text{Ester oxalilacetic}}{ROOC—CO—CH_2—COOR} + ROH$$

Efectul de activare, produs de grupa carbetoxil asupra grupei CH_2 sau CH_3, se transmite prin duble legături conjugate cu ea (efect de vinilogie). Astfel, prin condensarea esterului crotonic cu ester oxalic, se obține esterul oxalilcrotonic (Lapworth):

$$ROOC—COOR + CH_3—CH=CH—COOR \longrightarrow ROOC—CO—CH_2—CH=CH—COOR + ROH$$

Esterul acidului sorbic (vol. I) se condensează în mod asemănător:

$$ROOC—COOR + CH_3(CH=CH)_2—COOR \longrightarrow ROOC—CO—CH_2(CH=CH)_2COOR$$

Prin oxidarea esterului oxalilcrotonic sau a acidului corespunzător, cu apă oxigenată, se obține *acidul glutaconic*, $HOOC-CH_2-CH=CH-COOH$.

Reacția aceasta a fost extinsă la sinteza acizilor polienici dicarboxilici, pornind de la acizii polienici monocarboxilici. Fazele reacției sînt următoarele (n = 3, 4, 5 sau 7) (R. Kuhn):

$$ROOC{-}COOR + CH_3(CH{=}CH)_{n-1}COOR \xrightarrow{-ROH} ROOC{-}CO{-}CH_2(CH{=}CH)_{n-1}COOR$$

$$\xrightarrow{(CH_3CO)_2O} ROOC{-}\overset{\displaystyle O{-}COCH_3}{\overset{|}{C}}{=}CH(CH{=}CH)_{n-1}COOR \xrightarrow[Al(Hg)]{+2H}$$

$$ROOC{-}\overset{\displaystyle O{-}COCH_3}{\overset{|}{C}}H(CH{=}CH)_{n-1}CH_2{-}COOR \xrightarrow{-CH_3COOH} ROOC(CH{=}CH)_nCOOR$$

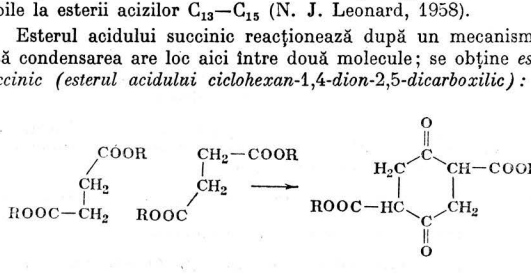
După cum se vede, esterul cetonic obținut se transformă, cu anhidridă acetică, într-un enol-acetat; acesta se hidrogenează cu amalgam de aluminiu la marginile sistemului polienic și apoi se elimină acid acetic, cu o bază, tot de la marginile sistemului de duble legături conjugate.

2. *Condensări de esteri dicarboxilici ducînd la esteri β-cetonici ciclici.* Prin tratarea esterilor acizilor dicarboxilici, avînd șase sau șapte atomi de carbon în catena principală (cu agenții de condensare obișnuiți: alcoxid sau amidură de sodiu) se produce o condensare intramoleculară. Din esterul acidului adipic se obține *esterul acidului ciclopentanon-2-carboxilic* (W. Dieckmann, 1894):

$$\begin{matrix} CH_2{-}CH_2{-}COOR \\ | \\ CH_2{-}CH_2{-}COOR \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_2{-}CH_2 \\ | \quad \diagdown CO \\ CH_2{-}CH \quad\diagup COOR \end{matrix} + ROH$$

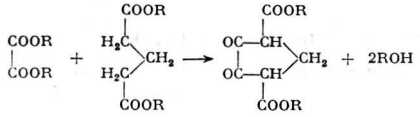
În mod asemănător, esterul acidului pimelic (carboxilii în poziția 1,7) dă esterul acidului ciclohexanon-carboxilic, iar esterul acidului suberic (carboxilii în poziția 1,8) dă esterul acidului cicloheptanon-carboxilic. Reacția nu se aplică la esterii acizilor dicarboxilici C_9—C_{12}, dar dă randamente acceptabile la esterii acizilor C_{13}—C_{15} (N. J. Leonard, 1958).

Esterul acidului succinic reacționează după un mecanism asemănător, însă condensarea are loc aici între două molecule; se obține *esterul succinil-succinic (esterul acidului ciclohexan-1,4-dion-2,5-dicarboxilic):*

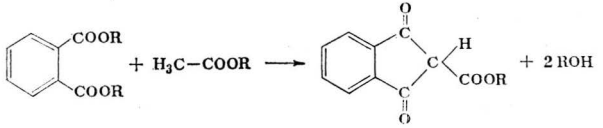


Varianta aceasta a reacției nu este utilizabilă la esterii acizilor dicarboxilici C_5, C_6 și C_7, dar dă randamente mici la esterii acizilor C_8—C_{13}.

Esterul acidului glutaric se condensează cu ester oxalic, dînd esterul acidului ciclopentandion-dicarboxilic:



Deosebit de uşor se produce condensarea esterului ftalic cu esterul acetic, formînd *esterul acidului indan-1,3-dion-2-carboxilic (esterul acidului dicetohidrinden-carboxilic):*



3. *Condensări între esteri şi cetone, ducînd la β-dicetone şi la derivaţii lor.* Grupele CH_2 şi CH_3 sînt activate de o grupă carbonil vecină, în acelaşi mod ca de o grupă carbetoxil. Prin condensarea esterului acetic cu acetonă, în prezenţa etoxidului de sodiu, se formează *acetilacetona:*

$$CH_3—COOR + CH_3—CO—CH_3 \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—CO—CH_3 + ROH$$

Benzoilacetona se obţine fie prin condensarea acetatului de etil cu acetofenonă, fie a benzoatului de etil cu acetonă, în prezenţa etoxidului de sodiu:

$$\left.\begin{array}{l} C_6H_5—CO—CH_3 + ROOC—CH_3 \\ C_6H_5—COOR + H_3C—CO—CH_3 \end{array}\right\rangle \; C_6H_5—CO—CH_2—CO—CH_3$$

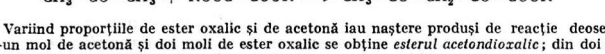
Prin condensarea acetofenonei cu benzoat de etil se obţine *dibenzoilmetanul:*

$$C_6H_5—CO—CH_3 + ROOC—C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5CO—CH_2—COC_6H_5$$

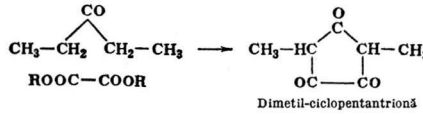
Acetona se condensează cu esterul acidului oxalic formînd *oxalilacetona*, o combinaţie care este simultan ester α-cetonic şi β-dicetonă:

$$CH_3—CO—CH_3 + ROOC—COOR \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—CO—COOR$$

Variind proporţiile de ester oxalic şi de acetonă iau naştere produşi de reacţie deosebiţi: dintr-un mol de acetonă şi doi moli de ester oxalic se obţine *esterul acetondioxalic*; din doi moli de acetonă şi unul de ester oxalic se formează o tetracetonă, *oxalildiacetona*:



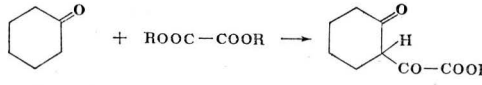
Se pot realiza și ciclizări prin condensarea esterului oxalic cu omologi ai acetonei, cum este dietil-cetona:



Dimetil-ciclopentantrionă

Esterul oxalic se condensează, în mod asemănător, cu acetofenona, sub acțiunea etoxidului de sodiu, și dă *esterul acidului benzoilpiruvic* (oxallacetofenona), $C_6H_5CO—CH_2—CO—COOR$, și *oxalildiacetofenona*, $C_6H_5COCH_2—CO—CO—CH_2COC_6H_5$.

Cu cetone ciclice, esterul oxalic reacționează, după aceeași schemă:



Ciclohexanonă

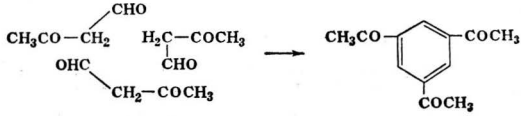
Esterul acidului ciclohexanonglioxilic

4. *Condensări cu ester formic.* Formiatul de etil reacționează în același mod ca omologii săi mai înalți; cu acetatul de etil dă naștere *esterului formilacetic*, cu acetona, *formilacetonei*. Amîndoi acești produși se izolează sub formă de combinație sodată:

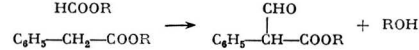
$$ROOC—CH_3 + ROOCH \longrightarrow ROOC—CH_2—CHO$$

$$CH_3—CO—CH_3 + ROOCH \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—CHO$$

Esterul formilacetic și formilacetona nu se pot izola în stare liberă, prin acidularea combinațiilor sodate, fiindcă grupele CH_2 și CHO pe care le conțin sînt foarte reactive și se condensează între ele instantaneu. Din esterul formilacetic se formează esterul acidului trimesic; din formilacetonă se formează o tricetonă aromatică, *triacetilbenzenul*:

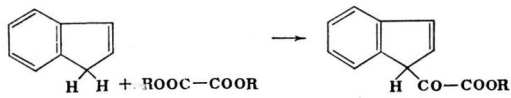


Esterii omologilor superiori ai acidului acetic și cetonele mai înalte dau însă, cu ester formic, produși de condensare cu catenă ramificată, izolabili în stare liberă. Așa de exemplu, din esterul acidului fenilacetic și ester formic se formează *esterul formil-fenilacetic*:



5. *Alte tipuri de condensări de esteri.* Pot îndeplini funcțiunea de componentă metilenică într-o condensare de esteri și cele trei hidrocarburi cu grupă CH_2 reactivă, ciclopentadiena, indenul și fluorenul.

Din inden și ester oxalic se obține *esterul acidului indenilglioxilic:*

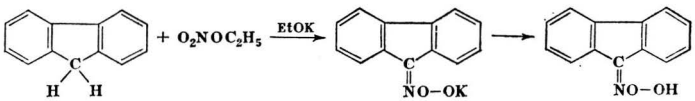


La fel, din fluoren și benzoat de etil, se formează 9-*benzoilfluorenul.*

Esterii acidului azotos și azotic se condensează în prezența alcoxizilor alcalini în același mod ca esterii acizilor organici. Aplicațiile acestei reacții sînt însă mai puțin generale. Nitriții de alchil se condensează cu cetonele (nu însă cu esterii acizilor organici simpli), în prezența etoxidului de sodiu, și dau izonitrozo-cetone (vol. I). Din acetofenonă și nitrit de izoamil se formează izonitrozo-acetofenona (oxima fenilglioxalului):

$$C_6H_5—CO—CH_3 + ON—O—C_5H_{11} \longrightarrow C_6H_5—CO—CH{=}NOH + C_5H_{11}OH$$

Fluorenul se condensează cu nitratul de etil, însă numai în prezența etoxidului de potasiu, și dă 9-*nitrofluorenul*, sub forma sării de potasiu. Prin acidularea acesteia se formează *aci*-9-nitrofluorenul (forma normală a acestui nitro-derivat nefiind stabilă):



La fel reacționează și unii derivați funcționali ai acizilor conținînd o grupă CH_2 reactivă. Astfel, fenilacetonitrilul se condensează cu nitratul de etil și dă sarea de sodiu a nitro-fenil-acetonitrilului:

$$C_6H_5—CH_2—CN + O_2N—OC_2H_5 \xrightarrow{EtONa} C_6H_5—\overset{\cdot\cdot}{\underset{NO_2\ Na^+}{\overset{|}{C}}}—CN$$

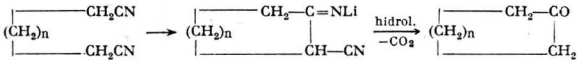
Hidroliza acestei combinații, cu hidroxid de sodiu, constituie o bună metodă de preparare a fenilnitrometanului:

$$\longrightarrow C_6H_5—\overset{\cdot\cdot}{\underset{NO_2\ Na^+}{\overset{|}{C}}}—COOH \xrightarrow{-CO_2} C_6H_5—\overset{\cdot\cdot}{\underset{NO_2\ Na^+}{\overset{|}{C}}}H \xrightarrow{HCl} C_6H_5—\underset{NO_2}{\overset{|}{C}}H_2$$

6. *Condensări de nitrili.* Reacții mult asemănătoare cu condensările de esteri sînt condensările de nitrili, care se petrec sub acțiunea sodiului metalic sau a etoxidului de sodiu și duc la imino-nitrili de acizi β-cetonici, de ex.:

$$2\ CH_3—CN \longrightarrow CH_3—C(=NH)—CH_2—CN$$

Reacția aceasta prezintă interes prin aplicarea ei la obținerea de cicluri mari. Sintezele de cicluri prin metoda Dieckmann (p. 56) se aplică numai la esterii acizilor dicarboxilici cu șase și cu șapte atomi de carbon în moleculă. La esterii sau nitrilii acizilor dicarboxilici superiori se produc reacții intermoleculare, ducînd la produși de condensare liniară macromoleculari. Aceste reacții nedorite pot fi suprimate lucrîndu-se la diluții extrem de mari. Agentul de condensare utilizat este compusul cu litiu al etilanilinei, $C_6H_5N(Li)C_2H_5$ (K. Ziegler, 1933):

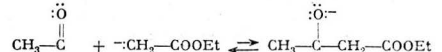


În practică soluția de dinitril, în eter, se picură extrem de încet peste soluția agentului de condensare în eter la fierbere, realizîndu-se astfel condițiile „ultradiluției" cerute de metodă, fără a recurge la volume prea mari de dizolvant. Prin metoda aceasta se obțin cetonele cu cicluri mari (15—30 atomi de carbon), cu randamente ajungînd pînă la 80%. La ciclurile medii (8—12 atomi de carbon) randamentele rămîn însă mici (sub 1%).

Mecanismul reacțiilor de condensări de esteri. Contribuții importante la înțelegerea mecanismului de reacție au adus: Claisen (1888); Dieckmann (1900); Michael (1900); Lapworth (1901); Arndt (1936) și Hauser (1937).

Într-o condensare de esteri, de ex. în condensarea a două molecule de acetat de etil, se disting patru reacții elementare consecutive. Toate sînt reversibile (control termodinamic tipic):

$$EtO^- + CH_3—COOEt \rightleftarrows EtOH + {}^-:CH_2—COOEt \qquad (1)$$

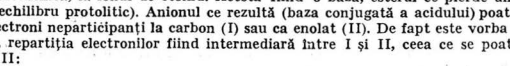


(2)

(3)

$$CH_3—CO—CH_2—COOEt + EtO^- \rightleftarrows CH_3—CO—\overline{\underline{C}}H—COOEt + EtOH \qquad (4)$$

1. Reacția 1 constă în transferul unui proton de la molecula de ester, ce joacă rol de componentă metilenică, la ionul de etoxid. Acesta fiind o bază, esterul ce pierde un proton este un acid (echilibru protolitic). Anionul ce rezultă (baza conjugată a acidului) poate fi formulat cu doi electroni neparticipanți la carbon (I) sau ca enolat (II). De fapt este vorba de un anion mezomer, repartiția electronilor fiind intermediară între I și II, ceea ce se poate reprezenta și prin III:



Stabilizarea prin conjugare a anionilor proveniți din esterii acizilor monocarboxilici este mai slabă decît de exemplu aceea a anionului esterului malonic (la a cărui conjugare participă două grupe COOR). Cu alte cuvinte, esterii acizilor monocarboxilici sînt acizi mai slabi decît esterul malonic; echilibrul reprezentat prin ecuația 1 este deplasat mult spre stînga. Pentru a obține o concentrație apreciabilă de anion de ester este necesar să se utilizeze (ca agent de condensare)

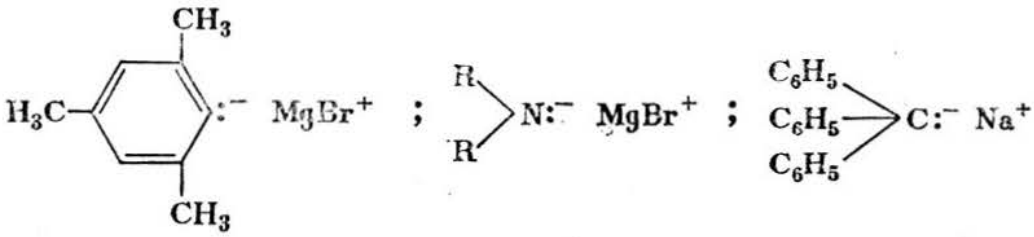
o bază foarte tare. Se înțelege, de aceea, pentru ce reacția de condensare de esteri nu poate avea loc în prezența apei și uneori nici chiar în prezența etanolului, care fiind niște dizolvanți prea acizi plafonează tăria bazei la aceea a bazelor HO^-, respectiv EtO^-, după un principiu bine cunoscut (vol. I).

Există dovezi experimentale stereochimice în favoarea formării de anioni din esterii acizilor monocarboxilici, sub acțiunea bazelor tari (v. „Stereochimia II. Racemizarea").

2. Reacția 2 de mai sus este analoagă cu hidroliza bazică a unui ester (vol. I); ca și în această reacție un anion se adiționează la grupa COOR a componentei esterice. Produsul reacției 2 (de fapt un intermediar nestabil) se stabilizează eliminînd un anion, fie $ROOC-CH_2:^-$, fie RO^-. În cazul din urmă (reacția 3) se formează ester acetilacetic. În reacția 3 se regenerează deci etoxidul consumat în 1 și procesul s-ar putea opri aici. Etoxidul se consumă însă din nou în reacția 4, la transformarea esterului acetilacetic în anionul său stabil.

3. Unul din produșii reacției 1 este etanolul. Reacția fiind reversibilă, prezența etanolului va deplasa echilibrul spre stînga. Aceasta influențează în mod nefavorabil mersul reacțiilor 2, 3 și 4; de aceea, randamentul în ester acetilacetic este mic (circa 30%, în procedeul obișnuit). Neajunsul acesta poate fi într-o mare măsură înlăturat dacă se lucrează în așa-numite „condiții forțate". Acestea se realizează folosind un exces de ester și îndepărtînd alcoolul format (de obicei împreună cu o parte din ester) prin distilare. În modul acesta, randamentul la autocondensarea acetatului de etil poate fi urcat la 75—80% (de asemenea și la condensările esterilor omologilor acidului acetic; p. 55).

4. Există și un alt mijloc pentru a deplasa echilibrul 1 spre dreapta, anume: folosirea unei baze mai tari drept agent de condensare. Încă de mult s-a observat (Claisen) că amidura de sodiu este un agent de condensare mai eficace decît etoxidul de sodiu. Și mai eficace este hidrura de sodiu. Rezultate bune s-au obținut apoi cu compuși organo-magnezieni, în special cu bromura de mesitil-magneziu, al cărei anion, din cauza împiedicării sterice a grupelor metil, nu se adiționează la grupa COOR în modul cunoscut, ci funcționează ca o bază extrăgînd un proton din componenta metilenică.



La fel se comportă compușii magnezieni obținuți din amine secundare, cum sînt dietilamina sau diizopropilamina, și bromură de etil-magneziu. Foarte bune rezultate s-au obținut apoi cu trifenilmetil-sodiu (Hauser). Trifenilmetil-sodiul, un compus intens colorat (vol. I), se obține agitînd trifenilclormetan, în soluție eterică, cu amalgam de sodiu.

Cu ajutorul acestor baze foarte tari s-au realizat condensări de esteri care nu pot fi efectuate cu agenții de condensare clasici. Astfel esterul acidului izobutiric nu se poate condensa cu el însuși, cu ajutorul etoxidului de sodiu. Pe baza acestei încercări nereușite s-a emis, mai de mult, o teorie potrivit căreia reacția de condensare de esteri are loc numai în cazul cînd componenta metilenică conține o grupă CH_2 lîngă grupa activantă (și nu are loc cînd conține grupa CH). Anionul trifenilmetil este o bază atît de tare încît poate deplasa echilibrul din reacția 1 complet spre dreapta; devine astfel posibilă condensarea esterului izobutiric, cu el însuși, cu randament mare:

$$(C_6H_5)_3C:^- + (CH_3)_2CH-COOR \rightleftharpoons (C_6H_5)_3CH + (CH_3)_2\ddot{\overline{C}}-COOR$$

$$(CH_3)_2CH-COOR + (CH_3)_2\overline{C}-COOR \rightleftharpoons (CH_3)_2CH-CO-C(CH_3)_2-COOR + RO^-$$

Esterul izobutiril-izobutiric astfel obținut nu conține hidrogen în poziția α și, din cauza aceasta, nu poate forma o combinație sodată. Reacția reprezentată prin ecuația 4 de mai sus nu mai este deci posibilă, în acest caz. Rezultă de aici că reacția 4 nu este indispensabilă pentru

formarea esterului β-cetonic; ea intervine ca o reacţie secundară, posterioară stadiului esenţial al sintezei. Totuşi reacţia 4 nu este fără influenţă asupra mersului reacţiei, căci trecerea esterului acetilacetic în anionul său are drept urmare o deplasare a echilibrelor 1, 2 şi 3 spre dreapta şi deci măreşte randamentul final (Arndt şi Eistert).

5. Esterii β-cetonici dialchilaţi în poziţia α se scindează prin alcooliză mult mai uşor decît esterii monoalchilaţi şi aceştia decît esterii nealchilaţi în această poziţie („scindare acidă", v. p.73):

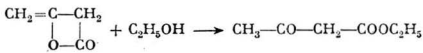
$$CH_3—CO—CR_2—COOEt + EtOH \xrightarrow{EtO^-} CH_3—COOEt + R_2CH—COOEt$$

Au loc în acest caz reacţiile 3, 2 şi 1 în sens invers (de la dreapta la stînga) şi ireversibil, căci EtO^- nu este o bază destul de tare pentru a extrage un proton din $R_2CH—COOEt$.

6. Din cele de mai sus rezultă că: randamentul de ester β-cetonic, în reacţiile de condensări de esteri, depinde, în stadiul 1, de tăria bazei folosite ca agent de condensare (şi de tăria acidă a esterului monocarboxilic, adică de tendinţa sa de a forma un anion, tendinţă determinată de structura sa), iar în stadiile 3 respectiv 4 de tăria bazelor formate (RO^-, respectiv anionul esterului β-cetonic). În ansamblu: formarea de ester β-cetonic este cu atît mai favorizată cu cît baza rezultată din reacţie este mai slabă, iar baza folosită ca agent de condensare este mai tare. Într-adevăr, anionul esterului acetilacetic, ce ia naştere în reacţia 4, este o bază mai slabă decît ionul de etoxid folosit în 1 (sau, altfel spus, esterul acetilacetic este un acid mai tare decît etanolul). În acest fel echilibrul din reacţia 4 este deplasat spre dreapta; în condensarea esterului izobutiric, care se opreşte la reacţia 3, baza formată, $C_2H_5O^-$, este mai slabă decît anionul trifenilmetil, $(C_6H_5)_3C:^-$, utilizat ca agent de condensare.

Alte reacţii de formare ale esterilor β-cetonici şi ale β-dicetonelor. Mai puţin importante şi generale sînt şi următoarele metode pentru obţinerea de compuşi β-carbonilici.

1. Esterul acetilacetic se formează prin tratarea dicetenei cu etanol:



Cu anilină se obţine, în mod similar, anilida acidului acetilacetic.

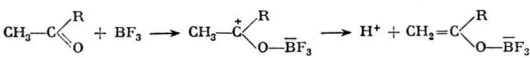
2. Anhidrida acetică se condensează cu cetone, în prezenţa fluorurii de bor, dînd β-dicetone; cu esteri se formează esteri β-cetonici (H. Meerwein):

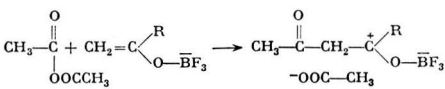
$$C_6H_5—CO—CH_3 + O(COCH_3)_2 \xrightarrow{BF_3} C_6H_5—CO—CH_2—CO—CH_3 + CH_3COOH$$

$$C_6H_5—CH=CH—CO—CH_3 + O(COCH_3)_2 \longrightarrow C_6H_5—CH=CH—CO—CH_2—CO—CH_3 + CH_3COOH$$

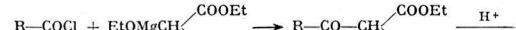
$$ROOC—CH_3 + O(COCH_3)_2 \longrightarrow ROOC—CH_2—CO—CH_3 + CH_3COOH$$

Mecanismul acestor condensări catalizate de acizi Lewis este probabil (Dewar):





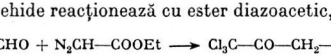
3. Produşii de condensare ai clorurilor acide cu ester malonic sodat (sau mai bine cu compuşii magnezieni obţinuţi din ester malonic, magneziu şi etanol) suferă o descompunere termică la încălzire cu un acid sulfonic aromatic, cum este acidul β-naftalinsulfonic, şi dau esteri β-cetonici:



O aplicaţie a acestei metode va fi descrisă la pagina 74.

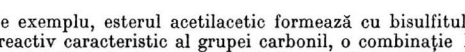
4. Unele aldehide reacţionează cu ester diazoacetic, dînd esteri β-cetonici:

Tautomeria esterilor β-cetonici şi a β-dicetonelor. Esterul acetilacetic se comportă în unele dintre reacţiile sale ca şi cum ar avea structura I, în altele ca şi cum ar avea structura II:



Forma cetonică (I) Forma enolică (II)

1. Aşa de exemplu, esterul acetilacetic formează cu bisulfitul de sodiu, care este un reactiv caracteristic al grupei carbonil, o combinaţie bisulfitică, derivînd fără îndoială de la forma cetonică. Cu acidul cianhidric formează o cianhidrină, care prin saponificare şi deshidratare trece în acidul metilmaleic:



Hidroxilamina şi hidrazina reacţionează, de asemenea, normal, cu grupa carbonil, după cum vom arăta mai departe.

2. O altă categorie de reacţii ale esterului acetilacetic se reprezintă mai bine prin formula enolică, II. În primul rînd esterul acetilacetic are un caracter de acid slab; el se dizolvă în hidroxid de potasiu diluat (circa 2%), formînd o sare de potasiu, din care poate fi regenerat esterul iniţial, prin acidulare. Aciditatea esterului acetilacetic este mult mai bine redată de formula II, care seamănă, prin grupa ei hidroxil legată de o dublă legătură, cu formula fenolilor.

Esterul acetilacetic descompune iodura de metil-magneziu punînd în libertate metan (reacţie Zerevitinov); el conţine deci hidrogen activ, întocmai ca alcoolii şi fenolii.

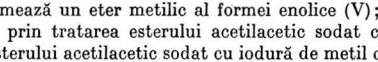
Asemănarea cu fenolii merge mai departe: cu clorură ferică, esterul acetilacetic dă o coloraţie roşie intensă. La fel reacţionează *aci*-nitro-derivaţii (v. vol. I).

3. Prin tratare cu clorură de acetil, în prezenţa piridinei, esterul acetilacetic formează un derivat acetilat la oxigen (ester), nestabil, al formei enolice (III):

III IV

Prin tratarea esterului acetilacetic sodat cu clorură de acetil se obţine compusul acetilat la carbon IV şi numai puţin III. Tratarea similară a esterului acetilacetic sodat, cu cloroformiat de etil, duce însă aproape numai la compusul O-acilat. Tot un compus substituit la oxigen se obţine şi prin tratarea esterului acetilacetic sodat cu eter clormetilic, $ClCH_2—O—CH_3$.

4. În reacţia cu diazometan (un reactiv specific al grupei HO acide, v. vol. I) se formează un eter metilic al formei enolice (V); un eter etilic similar se obţine prin tratarea esterului acetilacetic sodat cu ortoformiat de etil. Tratarea esterului acetilacetic sodat cu iodură de metil duce la un derivat alchilat la carbon (VI):



V VI

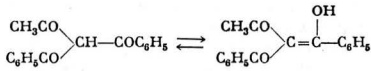
5. La esterul acetilacetic şi la numeroşi compuşi cu structură similară, s-a dovedit că fiecare din cele două „forme" izomere corespunde unei specii chimice distincte. Aceşti izomeri se transformă însă uşor unul în altul. În substanţa lichidă şi în soluţie se stabileşte un echilibru:

izomerul cetonic $\rightleftharpoons$ izomerul enolic

Cînd unul dintre izomeri reacţionează cu un reactiv specific al său, pe măsură ce acest izomer se consumă în reacţie, echilibrul se deplasează. La sfîrşit, toată substanţa este transformată în produsul de reacţie al izomerului respectiv, chiar dacă acesta era conţinut, în amestecul iniţial, numai într-o proporţie mică.

6. Izomerii ceto-enolici au putut fi separaţi şi izolaţi în stare pură, în multe cazuri. Operaţia aceasta este relativ uşoară cînd aceşti izomeri sînt solizi, dar mult mai grea cînd sînt lichizi. În primul caz ei pot fi conservaţi de obicei timp îndelungat fără ca puritatea lor să scadă; în cel de-al doilea ei se transformă unul într-altul, dînd amestecul de echilibru obişnuit.

a. Pentru prima oară a fost observată existența a două forme izomere separabile (prin metode bazate, în general, pe cristalizare fracționată) la *acetil-dibenzoil-metan*:



Cei doi izomeri, cu punctele de topire 85° și 107—110°, izolați întîi (Claisen, 1906), s-au dovedit a fi forma enolică și amestecul de echilibru. O a treia formă, cu p.t. 147—149° (Michael, 1906), a fost apoi recunoscută ca forma cetonică. Dificultățile întîmpinate la identificarea și izolarea acestei forme din urmă se datorau marii ei sensibilități față de catalizatorii bazici; alcalinitatea sticlei obișnuite, a tubușoarelor pentru determinat punctul de topire, este suficientă pentru a cataliza transformarea rapidă a izomerului cu p.t. 147—149°, în amestecul de echilibru cu p.t. 107—110°. Folosirea unor capilare de sticlă neutră a permis apoi izolarea formei cetonice pure cu p.t. 151° (Dieckmann, 1920). Aceeași transformare rapidă a formei cetonice în amestecul de echilibru poate fi realizată și cu alți catalizatori bazici, de exemplu acetat de sodiu 1/200 N.

Izomerul enolic al acetil-dibenzoil-metanului se dizolvă imediat într-o soluție de carbonat sau de hidroxid de sodiu; izomerul cetonic nu se dizolvă în carbonat și se dizolvă numai *încet* în hidroxid de sodiu. Acest izomer din urmă are deci caracterul unui *pseudo-acid*.

b. La esterul acetilacetic, izolarea izomerilor ceto-enolici a fost mai grea, din cauza vitezei mari de transformare reciprocă. Pentru încetinirea acestei izomerizări, a fost necesar să se lucreze la temperatură joasă. Izomerul cetonic a fost obținut în stare cristalizată, prin răcirea unei soluții a amestecului de echilibru în eter de petrol, la —78°. Forma enolică a fost obținută prin tratarea sării de sodiu, suspendată în eter de petrol, la —78°, cu acid clorhidric gazos; după filtrarea clorurii de sodiu formate, soluția obținută a fost evaporată sub presiune redusă (L. Knorr, 1911).

c. Proprietățile celor doi izomeri ai esterului acetilacetic sînt redate în următoarea tabelă.

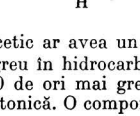
$CH_3—CO—CH_2—COOC_2H_5$ *Ester ceto-acetilacetic:*	$CH_3—C(OH)=CH—COOC_2H_5$ *Ester hidroxicrotonic* *(Ester enol-acetilacetic):*	*Ester de echilibru:*
Cristale: p.t. —39°	Lichid	Lichid
	Nu se solidifică pînă la —78°; În aer lichid se solidifică sub forma unei sticle, care apoi cristalizează.	La —78° depune cristalele *ceto*-esterului.
p.f. 40—41°/2 mm	—	39—40°/2 mm
$n_D^{10} = 1{,}4217$	1,4480	1,4235[1]
Se colorează cu $FeCl_3$ la —40°, după cîtva timp ($FeCl_3$ este catalizator de enolizare).	Se colorează la —78° imediat cu $FeCl_3$.	Se colorează la —40° imediat cu $FeCl_3$.
Nu reacționează imediat cu brom.	Reacționează imediat cu brom.	

[1] Din aceste valori ale indicelui de refracție se calculează, prin interpolare, că esterul acetilacetic de echilibru conține circa 7% formă enolică.

d. În stare solidă izomerii ceto-enolici sînt stabili, după cum s-a mai spus. Viteza cu care se produce izomerizarea, în stare lichidă sau în soluție, pînă la atingerea echilibrului depinde mult de puritatea produsului. Esterul *ceto*-acetilacetic foarte pur poate fi conservat, la temperatura camerei, mai multă vreme (săptămîni și chiar luni) dacă se evită contactul cu catalizatorii de izomerizare. Urme de baze și, într-o măsură mai mică, de acizi, de ex. de vapori de trietilamină sau de acid clorhidric, fumul de tutun (bazic), uneori chiar simpla trecere dintr-un vas în altul în aerul impur din laborator sînt suficiente pentru a accelera enorm trecerea *enol*-esterului în izomerul cetonic și transformarea inversă. Dacă într-un preparat de ester *enol*-acetilacetic deosebit de pur, avînd timpul de înjumătățire de circa 500 ore, se adaugă piperidină (catalizator bazic), în concentrație de numai $4 \cdot 10^{-5}$, viteza de transformare este mărită de 11 400 ori (Rice și Sullivan).

e. O separare a izomerilor ceto-enolici ai esterului acetilacetic este posibilă și prin simpla distilare fracționată sub presiune redusă a amestecului de echilibru (7,5% enol și 92,5% ceto-ester). Distilă întîi enol-esterul mai volatil, iar reziduul este compus din ceto-ester aproape pur (K. H. Meyer, 1912). Într-o variantă a acestei metode se distilă întîi amestecul de echilibru într-un balon de sticlă de sodiu, bazică. Echilibrul ceto-enol se deplasează repede, sub influența catalitică a peretelui cald al vasului, în favoarea formei enolice, așa că distilă o fracțiune bogată în enol-ester. Se obține astfel un distilat cu un conținut de 72—78% enol-ester. Prin fracționare într-un vas de cuarț, în care izomerizarea nu mai are loc, se obține enol-ester de puritate 99,8%.

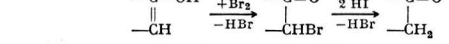
7. Surprinzătoare, la prima vedere, este volatilitatea mai mare a *enol*-esterului față de *ceto*-ester (știut fiind că alcoolii secundari au, în general, puncte de fierbere mai înalte decît cetonele corespunzătoare; alcoolul izopropilic, p.f. 81°; acetona, p.f. 56°). Volatilitatea mai mare a esterului *enol*-acetilacetic se datorește unei legături de hidrogen intramoleculare (legătură chelatică), ceea ce împiedică formarea de legături de hidrogen intermoleculare, adică de asociații de molecule:



Dacă esterul *enol*-acetilacetic ar avea un hidroxil liber ar fi de așteptat să se dizolve ușor în apă și greu în hidrocarburi. În realitate, forma enolică se dizolvă în apă de circa 20 de ori mai greu și în eter de petrol de circa 10 ori mai ușor decît forma cetonică. O comportare asemănătoare s-a observat și la acetilacetonă.

8. *Conținutul de enol*, într-un amestec ceto-enolic, poate fi determinat prin titrare cu brom după K. H. Meyer (1911). Metoda se bazează pe obser-

vația că numai enolii, nu și formele cetonice, reacționează cu brom, dînd brom-cetone (v. și p. 94):

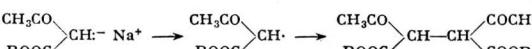


Pentru a evita transformarea formei cetonice în forma enolică, în timpul titrării, se lucrează repede și la temperatură joasă. Peste amestecul ceto-enolic, la 0°, se toarnă soluția de brom în exces. Se adaugă apoi o soluție de β-naftol sau o alchenă, care se combină imediat cu bromul neintrat în reacție. Toate aceste operații durează mai puțin de 15 secunde. Esterul brom-cetonic astfel format conține brom foarte reactiv, care reacționează instantaneu cu o soluție acidulată de iodură de potasiu; iodul pus în libertate se titrează în mod obișnuit.

Combinațiile cu metale ale esterilor β-cetonici și ale compușilor asemănători. 1. S-a arătat mai sus că esterul acetilacetic formează o combinație sodată. Acest ester se dizolvă ușor într-o soluție diluată de hidroxid de sodiu și poate fi regenerat neschimbat, din această soluție, prin acidulare.

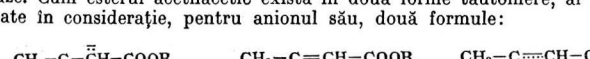
Pentru sinteze se utilizează o soluție a esterului acetilacetic sodat în etanol absolut, obținută prin adăugarea esterului acetilacetic peste o soluție de etoxid de sodiu. Esterul acetilacetic sodat se poate obține și prin tratarea esterului acetilacetic, dizolvat în dizolvanți inerți (eter, benzen), cu sodiu metalic pulverizat, în prezența unei mici cantități de alcool funcționînd ca un catalizator. Totodată se degajă hidrogen.

Compușii sodați ai esterilor β-cetonici sînt ionizați în soluție. Ionizarea combinațiilor sodate ale esterilor cetonici și ale β-dicetonelor se recunoaște, deosebit de clar, din faptul că aceste combinații pot fi electrolizate, în soluție de alcool diluat. Anionul se descarcă la anod, transformîndu-se într-un radical liber, care se dimerizează. Din esterul acetilacetic sodat se obține astfel *esterul diacetilsuccinic:*



Din acetilacetona sodată se formează, în mod asemănător, tetraacetiletanul.

2. Anionul unui ester β-cetonic ia naștere prin cedarea unui proton unei baze. Cum esterul acetilacetic există în două forme tautomere, ar putea fi luate în considerație, pentru anionul său, două formule:

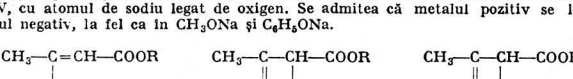


I II III

Formulele I și II diferă numai prin pozițiile a două perechi de electroni. Ele nu reprezintă deci două substanțe diferite, ci sînt structurile limită ale unui anion *conjugat* sau *mezomer*. În acest anion, electronii au o repartiție

intermediară între cele reprezentate prin I și II, o situație care poate fi redată și printr-o singură formulă III. Se verifică deci și aici o regulă valabilă și în alte cazuri de tautomerie (vol. I): formele tautomere dau naștere unui anion conjugat comun (anion mezomer).

În epoca premergătoare teoriei electronice se atribuia esterului acetilacetic sodat structura IV, cu atomul de sodiu legat de oxigen. Se admitea că metalul pozitiv se leagă de oxigenul negativ, la fel ca în CH_3ONa și C_6H_5ONa.



IV V VI

Din cauza acestei formulări (IV) compușii sodați ai esterilor β-cetonici și ai β-dicetonelor se mai numesc și astăzi „enolați de sodiu".

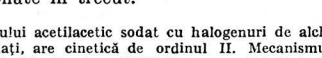
Pe de altă parte, prin tratare cu iodură de metil, esterul acetilacetic sodat dă un produs alchilat la carbon (VI), ceea ce părea că justifică alegerea formulei V. Despre mecanismul acestei reacții, v. p. 91.

3. Spectrele în infraroșu ale formelor cetonice și enolice, precum și a combinației sodate, diferă în mod caracteristic. Astfel spectrul esterului acetilacetic (amestec de echilibru) prezintă frecvența legăturii C=O cetonice (1715 cm^{-1}), a legăturii C=O esterice (1740 cm^{-1}), a legăturii C=O chelatice (1650 cm^{-1}) și a legăturii C=C conjugate (1630 cm^{-1}). La transformarea în anion (prin tratare cu etoxid de sodiu în etanol) toate aceste frecvențe dispar și apare o frecvență (la 1662 cm^{-1}) a sistemului conjugat al anionului.

4. *Mecanismul reacțiilor de alchilare și acilare.* După cum s-a arătat mai sus, prin tratarea esterului acetilacetic sodat (și a altor compuși metalici similari) cu halogenuri de alchil se produce o alchilare la carbon; prin tratare cu cloroformiat de etil sau cu eterul clormetilic, substituția are loc la oxigen. Alți compuși halogenați, de ex. clorura de acetil, produc, în unele condiții de reacție, acilare la carbon, în altele la oxigen.

Prin urmare anionul conjugat poate reacționa fie la una, fie la cealaltă din marginile sale („anion ambident" sau „anion cu dublă reactivitate"). Din cauza aceasta, reacțiile de substituție ale anionilor conjugați nu pot fi folosite pentru a stabili dacă esterul β-cetonic din care provin are structură cetonică sau enolică. Nerecunoașterea clară a acestui fapt a dus la multe interpretări eronate în trecut.

Reacția esterului acetilacetic sodat cu halogenuri de alchil, în etanol anhidru, ducînd la derivați C-alchilați, are cinetică de ordinul II. Mecanismul reacției este acela al unei substituții nucleofile bimoleculare (SN2) la compusul halogenat, comparabilă cu reacțiile de hidroliză, alcooliză etc. ale acestor compuși (vol. I):



Viteza de reacție scade cu natura alchilului în ordinea:

$$R = CH_3 > C_2H_5 > (CH_3)_2CH > (CH_3)_3C$$

şi este extrem de mică pentru halogenurile de terţiar butil (W. Wislicenus, 1882), aşa cum s-a observat şi în cazul altor reacţii cu mecanism SN2 ale halogenurilor de alchil (vol. I).

Reactanţii care se fixează la oxigen, cum sînt ClCOOR şi $ClCH_2OCH_3$ sînt cunoscuţi pentru tendinţa lor de a reacţiona cu mecanism unimolecular (SN1) în reacţiile lor de hidroliză şi alcooliză. Intermediar se formează deci cationi, stabilizaţi prin conjugare, de exemplu:

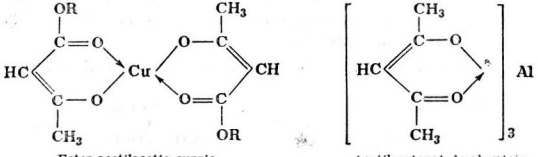
$$Cl{-}CH_2{-}O{-}CH_3 \underset{+Cl^-}{\overset{-Cl^-}{\rightleftharpoons}} {}^+CH_2{-}O{-}CH_3 \longleftrightarrow CH_2{=}\overset{+}{O}{-}CH_3$$

Despre orientarea substituţiei la carbon sau la oxigen, v. şi p. 91.

5. *Combinaţiile esterilor β-cetonici şi ale β-dicetonelor cu metale bi- şi trivalente* se deosebesc de combinaţiile cu metalele alcaline prin faptul că nu sînt ionizate (nici în soluţie).

Esterul acetilacetic cupric se obţine amestecînd o soluţie apoasă de acetat cupric cu o soluţie alcoolică de ester acetilacetic. Formează cristale aciculare verzi, insolubile în apă, uşor solubile în eter, alcool şi benzen. Remarcabil este punctul de topire scăzut, 193°. Compusul poate fi sublimat (cu descompunere parţială). *Sarea de aluminiu* a esterului acetilacetic are p. t. 80°; p. f. 194°/8 mm.

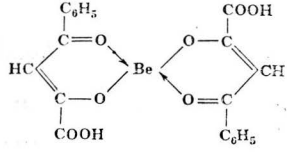
Acetilacetona formează combinaţii cu beriliul (p. t. 108°; p. f. 270°), cu aluminiul (p. t. 193°; p. f. 314°), cu cromul (p. f. 340°) şi cu alte metale polivalente. Acestea au caracter de neelectroliţi, fiind volatile şi practic insolubile în apă, dar solubile în dizolvanţi organici. În aceşti complecşi, metalul este legat covalent de atomul de oxigen hidroxilic al formei enolice şi coordinativ de atomul de oxigen al carbonilului sau carboxilului din poziţia β (*complecşi chelatici*, cu inele fără tensiune):



Ester acetilacetic cupric (structură tetraedrică)

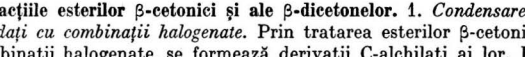
Acetilacetonat de aluminiu (structură octaedrică)

Unii dintre aceşti complecşi, de ex. al acidului benzoilpiruvic cu beriliul, au putut fi scindaţi în enantiomeri (Mills), ceea ce dovedeşte că au structură spiranică (vol. I. „Stereochimia" I):

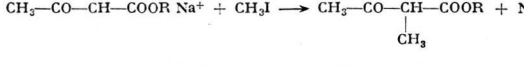


Esterii β-cetonici și β-dicetonele, capabili de a forma *cis*-enoli, dau cu o soluție *alcoolică* de clorură ferică anhidră o culoare roșie, intensă, datorită probabil unui complex chelatic. Compușii care nu pot forma decît *trans*-enoli, ca de ex. 1,3-ciclohexandiona (v. acolo) nu se colorează în aceste condiții, dau însă o reacție de culoare cu clorură ferică apoasă (la fel ca fenolii).

Reacțiile esterilor β-cetonici și ale β-dicetonelor. 1. *Condensarea derivaților sodați cu combinații halogenate.* Prin tratarea esterilor β-cetonici sodați cu combinații halogenate, se formează derivații C-alchilați ai lor. Din ester acetilacetic sodat și iodură de metil se obține *esterul metil-acetilacetic:*



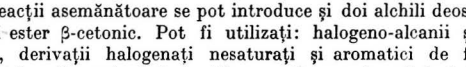
Acest compus conține încă un atom de hidrogen la atomul de carbon situat între grupele carbonil și carboxil. De aceea el formează o combinație sodată care poate fi condensată în același mod, cu un derivat halogenat:



Ester dimetil-acetilacetic

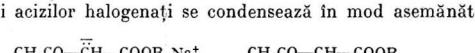
Prin reacții asemănătoare se pot introduce și doi alchili deosebiți în molecula unui ester β-cetonic. Pot fi utilizați: halogeno-alcanii și halogeno-cicloalcanii, derivații halogenați nesaturați și aromatici de felul clorurii de alil și de benzil, nu însă derivații aromatici cu atomul de halogen direct legat de nucleu, cum este clorbenzenul.

Esterii acizilor halogenați se condensează în mod asemănător:



Esterul acidului acetilsuccinic

Alte exemple de condensări cu combinații halogenate:



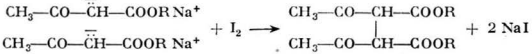
Esterul sodat al acidului ciclopentanon-carboxilic

Esterul acidului metilciclopentanon-carboxilic

Acetilacetonă sodată

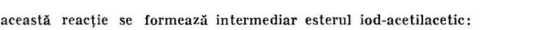
Metilpentandionă

Înrudită cu aceste reacții este condensarea pe care o suferă combinațiile sodate sub acțiunea iodului:

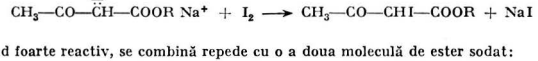


Ester acetilacetic sodat — Ester diacetilsuccinic

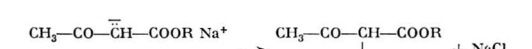
În această reacție se formează intermediar esterul iod-acetilacetic:



care, fiind foarte reactiv, se combină repede cu o a doua moleculă de ester sodat:

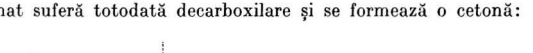


2. *Condensarea derivaților sodați cu cloruri acide* se efectuează într-un dizolvant inert, de obicei eter absolut, căci alcoolul reacționează, după cum se știe, cu clorura acidă. Din ester acetilacetic sodat și clorură de benzoil se formează *esterul benzoil-acetilacetic*:

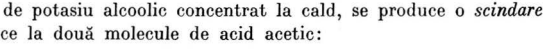


Acilarea esterului acetilacetic poate fi efectuată și prin tratarea cu clorură acidă și magneziu metalic, în soluție benzenică (A. Spasov).

3. *Scindările esterilor β-cetonici.* Prin încălzirea esterului acetilacetic cu acizi sau cu alcalii diluate, se produce o hidroliză a grupei ester. Acidul cetonic format suferă totodată decarboxilare și se formează o cetonă:



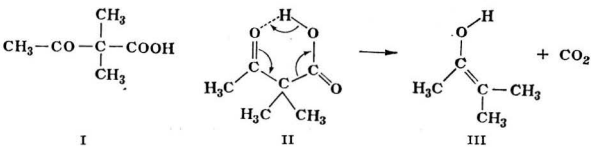
Acestei reacții i s-a dat numele de *scindare cetonică*. Sub acțiunea hidroxidului de potasiu alcoolic concentrat la cald, se produce o *scindare acidă*, care duce la două molecule de acid acetic:



O reacţie similară de rupere a moleculei se produce în soluţie de etanol anhidru, sub acţiunea catalitică a unor cantităţi mici de etoxid de sodiu:

$$CH_3—CO—CH_2—COOC_2H_5 + C_2H_5OH \xrightarrow{C_2H_5O^-} 2\ CH_3—COOC_2H_5$$

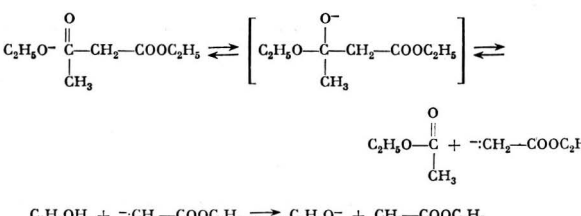
Mecanismul reacţiilor de scindare. a. Prima etapă în scindarea cetonică este hidroliza grupei COOR. Se formează un acid β-cetonic, care se decarboxilează imediat. Este dovedit că acizii β-cetonici se decarboxilează în forma cetonică. Într-adevăr unii acizi β-cetonici cu forme enolice stabile se decarboxilează greu, în timp ce acidul ‘α,α-dimetil-acetilacetic (I), care nu poate adopta o formă enolică, se decarboxilează de patru ori mai repede decît acidul acetilacetic (K. J. Pedersen, 1936).



I II III

Pe de altă parte, dacă se decarboxilează I în prezenţa bromului sau iodului se obţine metil-bromizopropil-cetona, respectiv iod-derivatul corespunzător. Metil-izopropil-cetona pură nu reacţionează în aceste condiţii cu halogenii. Rezultă de aici că metil-izopropil-cetona ia naştere, la decarboxilare, în forma enolică III, care este intermediarul normal în reacţiile de halogenare (p. 93). Forma enolică III ia naştere, probabil, din forma cu legătură de hidrogen chelatică, printr-o deplasare internă de electroni într-o stare de tranziţie ciclică (II) a acidului β-cetonic (F. H. Westheimer, 1941).

b. Scindarea acidă este inversarea reacţiei de condensare de esteri (p. 60):

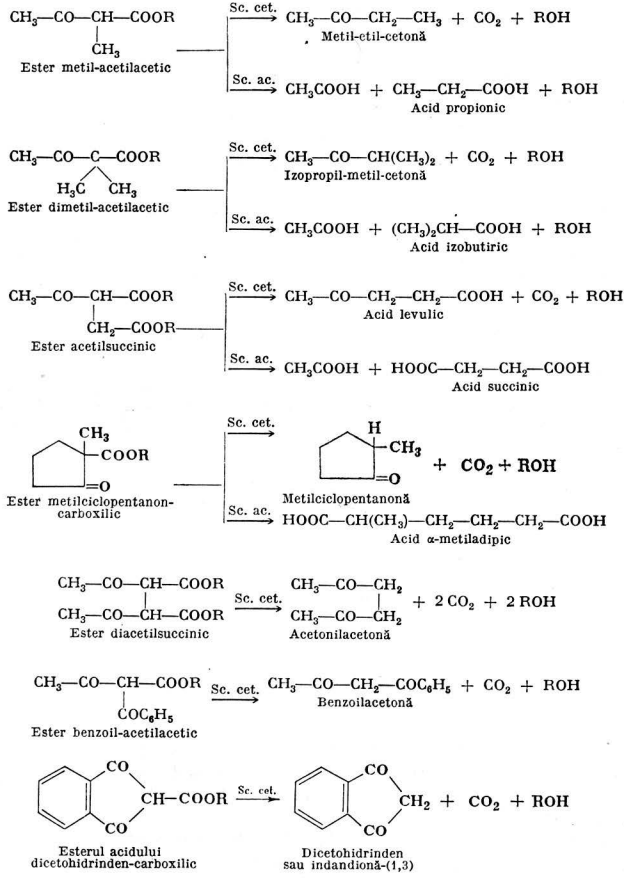


$$C_2H_5OH + {}^-:CH_2—COOC_2H_5 \rightleftharpoons C_2H_5O^- + CH_3—COOC_2H_5$$

În mod similar se poate formula şi scindarea acidă obişnuită sub influenţa ionului HO^-; reacţia aceasta este însă, firește, ireversibilă.

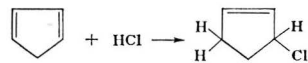
4. *Reacţiile de scindare* se pot aplica şi la omologii şi derivaţii acidului acetilacetic, cum sînt cei obţinuţi prin condensările cu combinaţiile haloge-

nate descrise mai sus. Se obțin astfel cetone sau acizi. Reacțiile acestea comportă nenumărate variante:



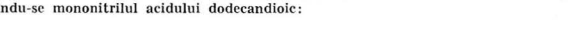
β-Dicetonele nu pot suferi, se înțelege, decît scindarea acidă:

Vom menționa, pentru a ilustra posibilitățile sintetice ale metodei, *sinteza acidului de chaulmoogra*. Una dintre materiile prime, clorciclopentena, se obține prin adiția acidului clorhidric la ciclopentadienă:

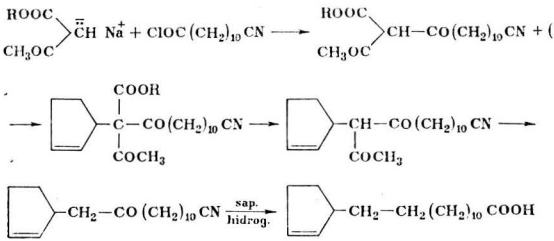


I

Cealaltă materie primă, mononitrilul acidului dodecandioic, se obține pornindu-se de la acidul ricinoleic, care, prin distilare distructivă, dă acid undecenoic și oenantol (vol. I). Acidul undecenoic adiționează acid bromhidric, iar produsul se condensează cu cianură de potasiu, obținîndu-se mononitrilul acidului dodecandioic:



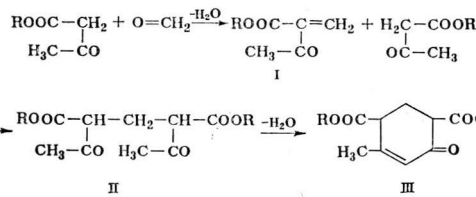
Clorura acidă a acestui acid se condensează întîi cu ester acetilacetic sodat. Produsul obținut se transformă în combinația sodată și se condensează cu clorciclopentenă (I). Urmează apoi o scindare cetonică și una acidă, care duc, după hidroliza grupei nitril, la un acid cetonic, cu grupa CO în poziția 11 față de carboxil. Prin hidrogenarea acestuia, după meteda Kijner-Wolff, s-au obținut acidul de chaulmoogra (Perkin și Cruz, 1927):



5. *Reacții de condensare cu derivați carbonilici.* Grupa CH_2 din esterul acetilacetic și din combinațiile similare este capabilă să funcționeze ca o componentă metilenică în condensări de tip crotonic și trimolecular cu aldehide și cetone.

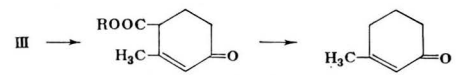
Cu formaldehidă, în prezență de catalizatori bazici (dietilamină, piperidină), ia naștere esterul metilen-bis-acetilacetic. Intermediar se formează,

fără îndoială, esterul metilen-acetilacetic, care adiționează o a doua moleculă de ester acetilacetic (reacție Michael):



Compușii de tipul I pot fi izolați numai cînd sînt folosite în condensare componente carbonilice ca acetaldehida, benzaldehida sau acetona. Cu formaldehidă (fără catalizator) se formează direct II. Chiar acest compus poate fi izolat numai cu greu în stare pură, deoarece trece ușor, sub influența catalizatorului bazic, printr-o condensare crotonică intramoleculară, în *esterul acidului metilciclohexenon-dicarboxilic* (III).

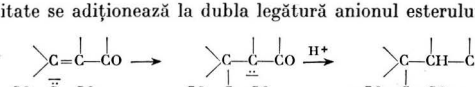
Acest diester cetonic III trece prin scindare cetonică (hidroliză bazică) în *esterul acidului metilciclohexenon-carboxilic*. Printr-o nouă scindare cetonică (activarea carboxilului fiind transmisă prin dubla legătură) se obține *metilciclohexenona*:



β-Dicetonele se condensează în mod asemănător cu aldehidele și cetonele.

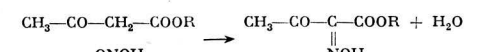
6. *Reacția Michael.* Esterii β-cetonici sodați se adiționează la esterii și la nitrilii acizilor α,β-nesaturați, cum sînt acizii crotonic, cinamic și benzilidenmalonic. Reacția poate fi formulată schematic ca o adiție a grupei metilenice la dubla legătură:

În realitate se adiționează la dubla legătură anionul esterului β-cetonic:



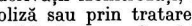
Cetonele α,β-nesaturate adiționează, în mod asemănător, la dubla legătură, esteri cetonici sodați.

7. *Condensări ale grupei* CH_2 *cu derivați azotați.* Cu acidul azotos, esterul acetilacetic se condensează în același mod ca cetonele (v. vol. I) și dă *esterul izonitrozo-acetilacetic*:

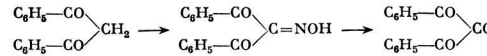


β-Dicetonele reacționează analog, cu acidul azotos.

Din derivații izonitrozați, obținuți astfel, se poate elimina grupa NOH prin hidroliză sau prin tratare cu trioxid de azot (din As_2O_3 și HNO_3) în soluție eterică, la rece. Se obține astfel esterul unui diceto-acid:

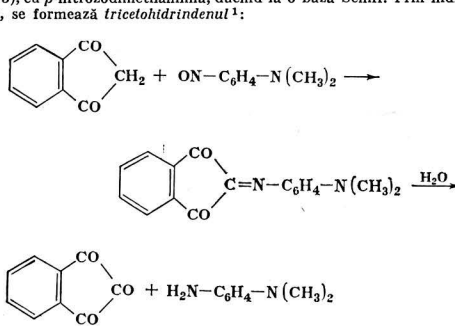


Tratați în mod asemănător, izonitrozo-derivații β-dicetonelor se transformă în tricetone. Din izonitrozo-dibenzoilmetan se formează *difeniltricetona*:



Substanța aceasta formează cristale galbene aurii (p.t. 67°). Cu o moleculă de apă dă un hidrat incolor (p. t. 90°), cu formula probabilă $(C_6H_5CO)_2C(OH)_2$, analoagă cu a esterului meso-xalic.

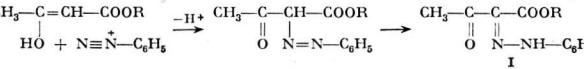
Nitrozodimetilanilina se condensează, sub influența catalizatorilor bazici, cu grupa CH_2 reactivă din esterii β-cetonici și din β-dicetone. Vom menționa aici condensarea dicetohidrindenului (v. p. 73), cu *p*-nitrozodimetilanilina, ducînd la o bază Schiff. Prin hidroliza ei, cu acid sulfuric diluat, se formează *tricetohidrindenul*[1]:



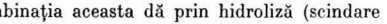
Această tricetonă se izolează sub forma unui hidrat, *tricetohidrinden-hidratul*, rezultat din adiția unei molecule de apă, probabil la grupa CO mijlocie. Sub numele de *ninhidrină*, substanța aceasta servește ca reactiv pentru amino-acizi (v. acolo).

[1] O metodă mai nouă pentru prepararea tricetohidrindenului constă în oxidarea indandionei cu bioxid de seleniu.

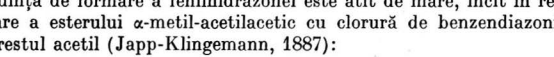
Esterii β-cetonici şi β-dicetonele cuplează cu diazo-derivaţii aromatici, în mediu alcalin, dînd întîi un azo-derivat instabil care trece într-o fenilhidrazonă, prin migrarea unui atom de hidrogen. Din esterul acetilacetic se formează fenilhidrazona esterului dicetobutiric:



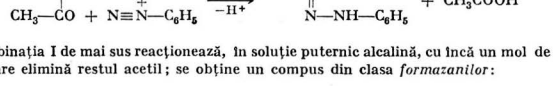
Combinaţia aceasta dă prin hidroliză (scindare cetonică) fenilhidrazona aldehidei piruvice (metilglioxalul):



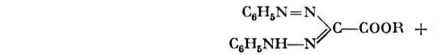
Tendinţa de formare a fenilhidrazonei este atît de mare, încît în reacţia de cuplare a esterului α-metil-acetilacetic cu clorură de benzendiazoniu se elimină restul acetil (Japp-Klingemann, 1887):



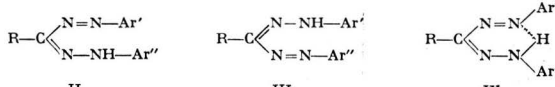
Combinaţia I de mai sus reacţionează, în soluţie puternic alcalină, cu încă un mol de diazo-derivat, care elimină restul acetil; se obţine un compus din clasa *formazanilor*:



Formazanii sînt substanţe cristalizate, intens colorate în roşu, cu structura unor derivaţi funcţionali ai acizilor, înruditi cu amidinele. Formazanii se obţin uşor şi prin cuplarea diazo-derivaţilor cu fenilhidrazonele aldehidelor:



Formazanii prezintă o tautomerie similară cu aceea a diazo-amino-derivaţilor şi a amidinelor (vol. I): compuşii II şi III nu sînt izomeri ci identici (v. Pechmann, 1894). Transferul intramolecular al protonului este fără îndoială facilitat de faptul că formazanii au structura chelatică IV.



Formazanii formează complecşi chelatici, cristalizaţi, coloraţi închis, cu metale grele. Datorită acestei proprietăţi, unii formazani sînt utilizaţi în chimia analitică. Aşa-numita *difeniltiocarbazonă* sau *ditizonă*, care reacţionează în forma tautomeră de C-mercapto-N,N'-difenilformazan, serveşte la dozarea gravimetrică a Hg, Pb, Cu, Zn, Ag, Tl şi altor metale. Prin oxidare, formazanii formează săruri de tetrazoliu (v. acolo).

8. *Reacţiile grupei carbonil.* Prin reducerea esterului acetilacetic cu amalgam de sodiu sau catalitic, se obţine esterul acidului β-hidroxibutiric:

$$CH_3—CO—CH_2—COOR + 2[H] \longrightarrow CH_3—CHOH—CH_2—COOR$$

Prin hidrogenare mai energică, se formează acid butiric.

Acizii β-cetonici şi β-dicetonele alifatice adiţionează în mod normal, la grupa carbonil, acid cianhidric şi bisulfit de sodiu, după cum s-a arătat (p. 63).

Prin tratare cu pentaclorură de fosfor, esterul acetilacetic trece în acidul β-clorcrotonic. Intermediar se formează probabil un derivat diclorurat, potrivit schemei generale de reacţie a grupei carbonil (vol. I):

$$CH_3—CO—CH_2—COOR \longrightarrow (CH_3—CCl_2—CH_2—COOR) \xrightarrow{-HCl} CH_3—CCl{=}CH—COOR$$

Cu amoniac, esterul acetilacetic formează o combinaţie de adiţie (sare de amoniu sau produs de tipul aldehid-amoniacului), care încălzită peste 0° elimină apă şi dă *esterul iminobutiric*:

$$CH_3—CO—CH_2—COOR + NH_3 \longrightarrow CH_3—\underset{HO}{C}(NH_2)—CH_2—COOR$$

$$\longrightarrow CH_3—\underset{\underset{NH}{\|}}{C}—CH_2—COOR \rightleftarrows CH_3—\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}{=}CH—COOR$$

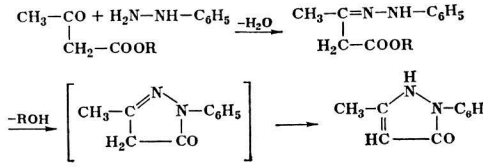
Ester iminobutiric — Ester aminocrotonic

Compusul acesta este tautomer cu *esterul acidului β-aminocrotonic* (tautomerie cetimino-enaminică). Prin metoda refracţiei moleculare, s-a stabilit că echilibrul este, în acest caz, aproape complet deplasat spre dreapta, adică spre forma enaminică (K. von Auwers).

Esterii β-cetonici se folosesc în sintezele multor combinaţii heterociclice. Cu hidrazina, β-dicetonele alifatice dau derivaţi ai *pirazolului*. Din acetilacetonă se obţine 3,5-*dimetilpirazolul*:

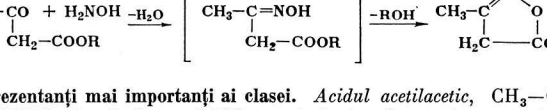
$$\begin{matrix} CH_3—CO \\ | \\ CH_2—CO—CH_3 \end{matrix} + H_2N—NH_2 \xrightarrow{-2H_2O} \left[\begin{matrix} & N & \\ CH_3—C & & N \\ | & & \| \\ H_2C & —— & C—CH_3 \end{matrix} \right] \longrightarrow \begin{matrix} & H & \\ & N & \\ CH_3—C & & N \\ \| & & \| \\ HC & —— & C—CH_3 \end{matrix}$$

Esterii β-cetonici formează în mod asemănător *pirazolone*. Din ester acetilacetic și fenilhidrazină se formează *metil-fenil-pirazolona*:

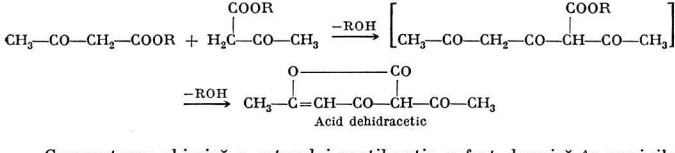


Intermediar se formează o hidrazonă neizolabilă, care elimină apoi alcool reacționînd cu grupa carbetoxil.

Condensarea esterului acetilacetic cu hidroxilamina duce la *metilizoxazolonă*:



Reprezentanți mai importanți ai clasei. *Acidul acetilacetic*, $CH_3—CO—CH_2—COOH$, ale cărui proprietăți au fost descrise mai sus, este un compus nestabil. Esterul său etilic, *acetilacetatul de etil*, *„esterul acetilacetic"*, se obține prin reacția de condensare a acetatului de etil cu sodiu (p. 54) sau din dicetenă și etanol (p. 62). Esterul acetilacetic este un lichid cu miros plăcut de flori (p.f. 71°/12 mm). Distilat la presiune normală (p.f. 181°) el suferă, sub acțiunea urmelor de alcalii, o autocondensare ducînd la un compus heterociclic, *acidul dehidracetic*:



Acid dehidracetic

Comportarea chimică a esterului acetilacetic a fost descrisă în paginile precedente. Esterul acetilacetic servește pentru nenumărate sinteze cu interes științific și, în industrie, pentru fabricarea coloranților din clasa pirazolonei (v. acolo) și a unor medicamente cum sînt antipirina și piramidonul.

Anilida acidului acetilacetic, $CH_3COCH_2CONHC_6H_5$, se obține prin încălzirea esterului acetilacetic cu anilină, la 130°, sau prin reacția dintre dicetenă și anilină. Servește ca materie primă pentru coloranți azoici.

Derivații halogenați ai esterului acetilacetic se obțin ușor prin tratarea acestei combinații cu halogeni, la rece. Cu clor se formează *esterul α-clor-acetilacetic*:

$$CH_3—CO—CH_2—COOR + Cl_2 \longrightarrow CH_3—CO—CHCl—COOR + HCl$$

Cu o cantitate mai mare de clor se înlocuiește și al doilea atom de hidrogen din poziția α.

Esterul γ-clor-acetilacetic se obține prin reacția dintre cloracetaldehidă și ester diazoacetic (v. și p. 63):

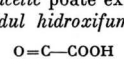
$$ClCH_2—CHO + N_2CHCOOR \longrightarrow N_2 + ClCH_2—CO—CH_2—COOR$$

Prin bromurarea directă a esterului acetilacetic, în soluție apoasă, se obține *esterul α-brom-acetilacetic* (v. și p. 66). Această substanță suferă o curioasă izomerizare sub acțiunea acidului bromhidric, trecînd în *esterul γ-brom-acetilacetic*:

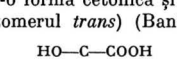
$$CH_3—CO—CHBr—COOR \longrightarrow BrCH_2—CO—CH_2—COOR$$

Combinațiile acestea sînt lichide distilabile în vid, reactive și nestabile.

Acidul oxalilacetic poate exista într-o formă cetonică și una enolică care este probabil *acidul hidroxifumaric* (izomerul *trans*) (Banks, 1961, 1963):



Acid oxalilacetic (Forma cetonică)



Acid hidroxifumaric

În stare cristalizată nu se poate obține decît izomerul cu structură enolică; în soluție se stabilește un echilibru între acest enol și izomerul cetonic. Prin metoda titrării cu brom, s-a găsit că forma cetonică apare, în acest echilibru, în proporție de aproximativ 16%.

Acidul oxalilacetic joacă un mare rol în transformările biochimice ale hidraților de carbon (v. acolo).

Esterul acidului oxalilacetic se obține, sub forma combinației sodate, în modul arătat mai sus (p. 55), prin condensarea esterilor oxalic și acetic cu etoxid de sodiu. Este un lichid incolor, cu p.f. 131°/24 mm. Prin fierbere cu acizi diluați, el suferă o scindare cetonică, cu formare de acid piruvic (v. și p. 51):

$$ROOC—CO—CH_2—COOR \longrightarrow HOOC—CO—CH_2—COOH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow HOOC—CO—CH_3 + CO_2$$

Cu baze are loc scindarea acidă:

$$ROOC—CO—CH_2—COOR \longrightarrow HOOC—COOH + CH_3COOH$$

Esterul oxalilacetic mai suferă o altă descompunere, *scindarea de oxid de carbon*; cînd este distilat încet, trece în ester malonic:

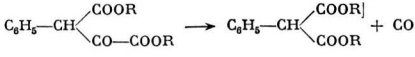
$$ROOC—CO—CH_2—COOR \longrightarrow ROOC—CH_2—COOR + CO$$

Prin reducere cu amalgam de sodiu și hidroliză, esterul oxalilacetic dă *acid malic:*

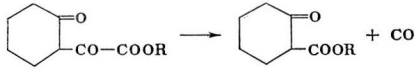
$$ROOC—CO—CH_2—COOR + 2[H] \longrightarrow HOOC—CHOH—CH_2—COOH$$

Grupa CH_2 în esterul oxalilacetic este deosebit de reactivă și se condensează ușor, de ex. cu aldehide. Introducerea de grupe alchil la carbon, prin tratarea combinației sodate cu derivați halogenați, reușește în același mod ca la esterul malonic dar, din cauza reacțiilor secundare, randamentele sînt mici.

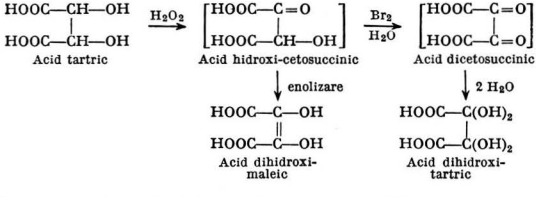
Scindarea de oxid de carbon este o reacție utilă în unele sinteze. Astfel esterul acidului oxalil-fenilacetic (obținut din esterul acidului fenilacetic și ester oxalic) trece în *ester fenilmalonic*:



De asemenea, esterul acidului ciclohexanonglioxilic (p. 58) se transformă în esterul acidului ciclohexanon-carboxilic:



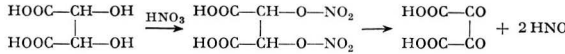
Acidul hidroxi-cetosuccinic, ce ia naștere prin oxidarea acidului tartric, cu apă oxigenată, în prezența unei sări feroase, la lumina soarelui, este cunoscut numai în forma sa enolică, *acidul dihidroximaleic*. Oxidarea acestui compus, precum și oxidarea directă a acidului tartric cu apă de brom, duce la *acidul dicetosuccinic*, care nu poate fi obținut decît sub forma unei combinații cu două molecule de apă, cunoscută sub numele de *acid dihidroxitartric:*



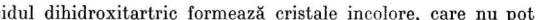
Acidul dihidroximaleic cristalizează cu o moleculă de apă; în stare anhidră se descompune la circa 155°. Soluția apoasă, încălzită la 50—60°, suferă o dublă decarboxilare și trece în aldehidă glicolică:

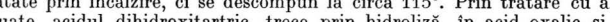
$$HOOC—CO—CHOH—COOH \longrightarrow 2\,CO_2 + OHC—CH_2OH$$

Acidul dihidroxitartric se formează prin metoda arătată mai sus, sau din dinitratul acidului tartric, la încălzire în soluție apoasă:

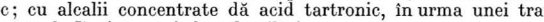


Acidul dihidroxitartric formează cristale incolore, care nu pot fi deshidratate prin încălzire, ci se descompun la circa 115°. Prin tratare cu alcalii diluate, acidul dihidroxitartric trece, prin hidroliză, în acid oxalic și acid glioxilic; cu alcalii concentrate dă acid tartronic, în urma unei transpoziții benzilice (vol. I) și a unei decarboxilări:





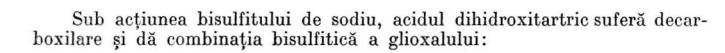
Sub acțiunea bisulfitului de sodiu, acidul dihidroxitartric suferă decarboxilare și dă combinația bisulfitică a glioxalului:



Esterul acidului dicetosuccinic poate fi obținut anhidru și se prezintă ca un lichid galben-portocaliu. El suferă, la încălzire îndelungată, scindare de oxid de carbon, trecînd în esterul acidului mesoxalic, care la rîndul său suferă o scindare similară dînd ester oxalic:

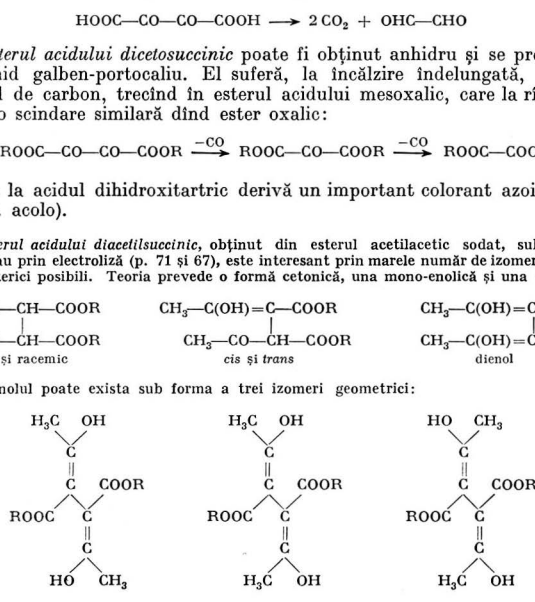
De la acidul dihidroxitartric derivă un important colorant azoic, *tartrazina* (v. acolo).

Esterul acidului diacetilsuccinic, obținut din esterul acetilacetic sodat, sub acțiunea iodului sau prin electroliză (p. 71 și 67), este interesant prin marele număr de izomeri de structură și sterici posibili. Teoria prevede o formă cetonică, una mono-enolică și una di-enolică:



mezo și racemic — *cis* și *trans* — dienol

Dienolul poate exista sub forma a trei izomeri geometrici:



Au fost izolați cinci izomeri ai esterului diacetilsuccinic, dintre care doi au fost identificați ca cei doi izomeri (*mezo* și racemic) ai formei dicetonice, alți doi ca monoenolii *cis-trans*, iar al cincilea ca unul din cei trei dienoli posibili (L. Knorr, H.P. Kaufmann, 1896—1922). Izomerii sînt stabili în stare cristalizată; la dizolvare, ei se transformă într-un amestec de echilibru complex.

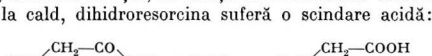
Prin scindarea cetonică esterul diacetilsuccinic trece, după cum s-a arătat (p. 73), în acetonilacetonă. Esterul diacetilsuccinic arată unele reacții ale 1,4-dicetonelor, de exemplu se transformă, cînd este tratat cu amoniac, în derivați ai pirolului.

β-Dicetone. *Acetilacetona*, $CH_3—CO—CH_2—CO—CH_3$, este un lichid incolor, care se obține prin condensarea acetonei cu acetat de etil (p. 57) sau cu anhidridă acetică și BF_3 (p. 62); p. t. —23°; p. f. 139°/746 mm. Forma enolică are p.t. — 9° și se transformă repede în amestecul de echilibru.

Aciditatea acestei substanțe ($K_a = 1{,}5 \cdot 10^{-6}$ la 25°) este destul de mare pentru a permite titrarea. Se comportă, în această titrare, ca un acid monobazic.

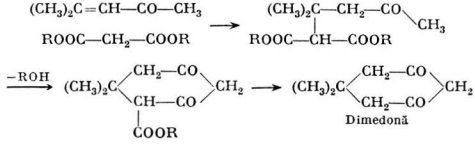
Cîteva dintre reacțiile acetilacetonei, care se aseamănă cu ale esterului acetilacetic, au fost menționate în paginile precedente.

O β-dicetonă ciclică este *dihidroresorcina*, care se obține prin hidrogenarea resorcinei cu amalgam de sodiu sau catalitic. Această substanță arată reacțiile normale ale clasei, în special în ce privește reactivitatea grupei CH_2, care ia parte, deosebit de ușor, la reacții de condensare. Cu hidroxizi alcalini concentrați, la cald, dihidroresorcina suferă o scindare acidă:



Dihidroresorcină — Acid γ-acetilbutiric

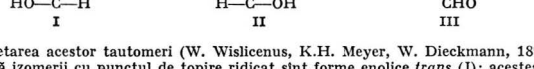
Dimetil-dihidroresorcina sau 1,1-*dimetilciclohexan*-3,5-*diona* se obține prin tratarea oxidului de mesitil cu ester malonic sodat, în soluție alcoolică. Întîi are loc o reacție Michael între aceste două substanțe (v. p. 75), urmată de o condensare de esteri intramoleculară. Produsul astfel obținut se supune apoi unei scindări cetonice, prin fierbere cu hidroxid de sodiu diluat, și dă dimetil-dihidroresorcina (Vorländer):



Substanța aceasta servește, sub numele de *dimedonă* sau *methonă*, ca reactiv pentru aldehide (vol. I).

Esterii acizilor β-aldehidici și β-aldo-cetone. Prepararea prin condensarea esterului formic cu esteri sau cu cetone a fost descrisă mai sus (p. 58). Primii termeni ai celor două serii, *esterul formilacetic* OHC—CH_2—COOR și *formil-cetonele* de tipul R—CO—CH_2—CHO, se cunosc numai sub forma combinației sodate; cetonele libere, datorită grupei CH_2 prea reactivă, din moleculă, suferă condensări ducînd la derivați aromatici; esterii aldehidici cu formula generală OHC—CHR—COOR și aldo-cetonele analoage sînt însă stabile și în stare liberă.

Din această categorie de substanțe face parte *esterul acidului formil-fenilacetic*, menționat mai sus (p. 58). Atît esterul metilic, cît și esterul etilic al acestei combinații apar în două forme izomere. Una dintre formele esterului metilic are p.t. 41°, iar cealaltă 105°; la esterul etilic, una dintre forme este lichidă, cealaltă are p.t. 110°.



I II III

Cercetarea acestor tautomeri (W. Wislicenus, K.H. Meyer, W. Dieckmann, 1896—1916) a arătat că izomerii cu punctul de topire ridicat sînt forme enolice *trans* (I): acestea sînt mai acide și dau o sare ferică. Forma cu punctul de topire scăzut al esterului metilic și forma lichidă a esterului etilic sînt amestecuri ale formelor aldehidice (III), cu formele enolice *cis* (II) respective. Acestea din urmă conțin o legătură de hidrogen internă și sînt, din cauza aceasta, mai puțin acide și formează cu ionul feric un complex chelatic. Formele aldehidice (III) nu au fost obținute pure, ci numai în soluție, în echilibru cu celelalte.

Tautomerie. Prototropie. Carbanioni

Unele substanțe se comportă, în reacțiile lor, *ca și cum* ar avea două (sau mai multe) formule de structură izomere, diferite. În multe cazuri substanța este, într-adevăr, formată dintr-un amestec de izomeri, care se transformă unul într-altul pînă la stabilirea unui echilibru. Asemenea substanțe au fost numite *tautomere* [1] (v. și vol. I). Exemple bine cunoscute sînt: izomerii ceto-enolici, nitro- și *aci*-nitro-derivații, acizii cianic și izocianic, acizii tiocianic și izotiocianic etc.

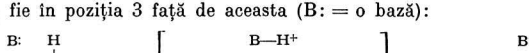
Tipul de tautomerie cel mai frecvent întîlnit este cel în care tautomerii diferă între ei prin poziția unui atom de hidrogen și a uneia sau mai multor legături duble (definiția clasică a tautomeriei după K. H. Meyer, 1913). Cum de fapt la trecerea unui tautomer în celălalt nu migrează un atom de hidrogen, ci un proton (și se deplasează două sau mai multe perechi de electroni π și p), un termen mai potrivit pentru a descrie acest fenomen este acela de *prototropie* sau *tautomerie prototropică* (de la *trepein*, a întoarce) (T. M.

[1] De la *tautos*, același, și *meros*, parți. Termenul acesta a fost introdus de C. Laar, în 1885, cu un sens puțin diferit de cel actual. Au mai fost propuși termenii: *pseudomerie, desmotropie, alelotropie, izomerie dinamică* etc. Cuvîntul tautomerie este singurul care s-a conservat. Acest termen este utilizat astăzi cu un înțeles mai larg decît cel originar, cuprinzînd și *tautomeria de valență* (vol. I), *tautomeria de inel-catenă* (v. „Monozaharidele") etc.

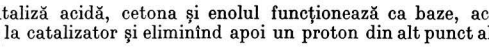
Lowry, 1923). Perechile de tautomeri prototropici pot forma două serii de derivați izomeri, în care atomul de hidrogen este înlocuit cu grupe alchil sau aril, ceea ce stabilizează compușii respectivi făcînd imposibilă transformarea reciprocă.

Prototropia. Izomeria de echilibru *cetonă* $\rightleftarrows$ *enol* a fost considerată multă vreme ca o transpoziție intramoleculară adevărată, adică o reacție în care hidrogenul migrează, în cadrul aceleiași molecule, de la un atom la altul. Descoperirea că izomerizarea ceto-enolică este catalizată de acizi și de baze și probabil nu are loc în absența acestora (decît în măsura în care substratul însuși este destul de acid sau de bazic) a condus la modificarea acestei concepții.

În cataliza bazică apare intermediar un *ion de enolat* (v. p. 67). Atît cetona cît și enolul funcționează ca acizi, cedînd bazei un proton, care este apoi restituit ionului de enolat comun. Acest proton se leagă fie în poziția inițială, fie în poziția 3 față de aceasta (B: = o bază):



În cataliză acidă, cetona și enolul funcționează ca baze, acceptînd un proton de la catalizator și eliminînd apoi un proton din alt punct al moleculei:



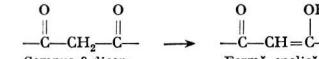
Concepția aceasta, a prototropiei catalizate de acizi sau baze, dă bine seama de faptele experimentale expuse în cele ce urmează.

Echilibre cetone-enoli. La aldehidele alifatice, ca acetaldehida sau butiraldehida, nu se observă nici un semn de enolizare, iar cetonele alifatice sînt foarte puțin enolizate (v. mai departe). Grupa $-CH_2-CO-$ este mai stabilă decît grupa $-CH=C(OH)-$ cu circa 15 kcal/mol (după cum rezultă dintr-un calcul simplu, folosind energii de legătură; v. vol. I).

Faptul că β-dicetonele și esterii β-cetonici enolizează în proporție mai mare decît cetonele simple este datorit, în mod evident, celei de-a doua grupe CO, respectiv grupei COOR, din moleculă. Aceste grupe au un efect inductiv $-I$ și un efect de conjugare $-E$, sînt deci ambele atrăgătoare de electroni.

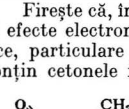
Prin efectul lor $-I$, grupele CO sau COOR acidifică grupa CH_2 sau CH din poziția α, facilitînd cedarea unui proton (se știe că aceste grupe măresc aciditatea acizilor carboxilici; v. p. 22). Expulzarea unui proton este necesară pentru formarea enolului, dar singură nu asigură stabilitatea acestuia. Enolii

compușilor β-dicarbonilici sînt mai stabili decît enolii cetonelor simple din cauza conjugării posibile în cei dintîi:



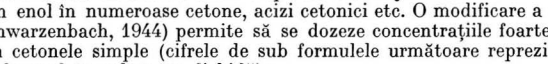
Prin conjugarea dintre grupele C=O și C=C în enoli, aceștia devin destul de stabili pentru a exista în proporții substanțiale alături de formele cetonice cu care sînt în echilibru. Un alt efect stabilizator asupra formei enolice îl are, atunci cînd structura moleculei permite aceasta (adică la moleculele neciclice), formarea unei legături de hidrogen intramoleculare (v. formula unui asemenea compus, p. 66).

Firește că, în afară de aceste influențe structurale generale, pot interveni și efecte electronice sau sterice de stabilizare sau destabilizare a formei enolice, particulare anumitor tipuri de molecule. Astfel fenolii, în general, nu conțin cetonele izomere în proporții decelabile analitic, deoarece formele fenolice sînt stabilizate prin conjugare aromatică (v. vol. I, „Tautomeria fenolilor"). Pe de altă parte, dimerul ciclic al metilcetenei există numai ca monoenol (v. formula alăturată) (R. B. Woodward, 1950); dienolul ar fi un derivat al ciclobutadienei care, după cum se știe, nu este stabilă din cauze mecanic-cuantice.



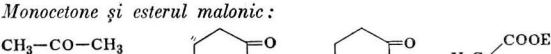
Prin metoda titrării cu brom după K. H. Meyer s-a determinat conținutul în enol în numeroase cetone, acizi cetonici etc. O modificare a metodei (G. Schwarzenbach, 1944) permite să se dozeze concentrațiile foarte mici de enol, în cetonele simple (cifrele de sub formulele următoare reprezintă procentul de enol în substanța lichidă):

1. *Monocetone și esterul malonic:*

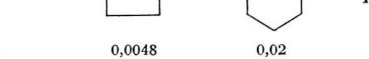


0,00025 0,0048 0,02 0,1

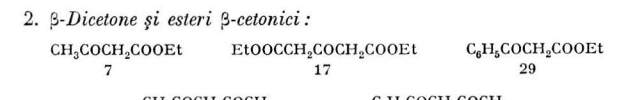
2. *β-Dicetone și esteri β-cetonici:*



7 17 29



80 98



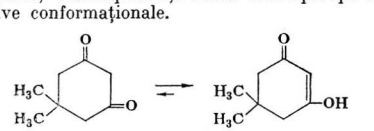
5 74 100

Din măsurători de acest fel reiese că efectele de conjugare ($-E$) ale diferitelor grupe carbonil descresc în ordinea:

$$CHO > C_6H_5CO > CH_3CO > COOEt$$

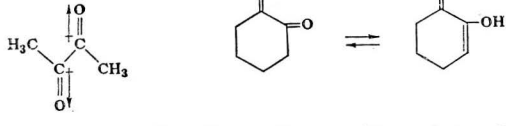
Esterul ciclopentanon-carboxilic este mai puțin enolizat decît compusul analog ciclohexanic fiindcă, din cauza conformației moleculei, dubla legătură din inel și carboxilul nu pot deveni coplanare, ca în inelul ciclohexanic.

La dimetilciclohexan-1,3-dionă sau dimedonă (p. 83) echilibrul este deplasat aproape în întregime (circa 95%) spre forma enolică, toți atomii de carbon ai ciclului, cu excepția celui dublu substituit, fiind coplanari. Pe de altă parte, cicloheptan-1,3-diona este aproape complet neenolizată, tot din motive conformaționale.



Dimedonă Cicloheptan-1,3-dionă

3. *α-Dicetone.* Diacetilul este numai foarte slab enolizat. Din cauza aceasta nu se condensează aldolic cu aldehidele. Se crede că orientarea opusă a momentelor electrice ale celor două grupe carbonil, în diacetil, stabilizează mai tare molecula decît conjugarea în forma enolică ipotetică. Ciclopentan-1,2-diona și ciclohexan-1,2-diona sînt însă enoli 100%, în stare cristalizată. Prima rămîne în mare măsură enol, în soluție alcoolică; cea de-a doua se transformă pînă la 45%, în cetonă (G. Hesse, 1955) (fenomenul este complicat, în soluție apoasă, prin formare de hidrați ai grupelor carbonil, $C(OH)_2$) (F. A. Long, 1963):



4. *Nitro-derivați și sulfone.* Grupa nitro exercită un efect $-I$ (atrăgător de electroni, acidifiant[1]) mai puternic și un efect de conjugare, $-E$, mai

[1] Efectul $-I$ al unei grupe de atomi, cum sînt următoarele:

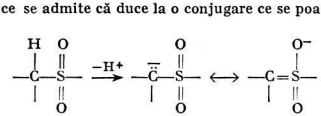
$-SO_2OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-NO_2$, $-CHO$, $-COOEt$, $-CN$, $-COCH_3$

poate fi apreciat calitativ din tăria acizilor care provin din aceste grupe, prin atașarea unei grupe OH. Tăria acestor acizi scade în ordinea:

$HOSO_2OCH_3 > HOSO_2CH_3 > HONO_2 > HOCHO > (HOCOOEt) > HOCN > HOOCCH_3$

slab decît grupa carbonil. În consecință, *aci*-nitro-derivații alifatici simpli apar numai în concentrație foarte mică în echilibru cu nitro-derivații normali (v. vol. I). Grupa fenil favorizează efectul de conjugare. Astfel *p*-nitrofenil-nitrometanul, $p\text{-}O_2NC_6H_4CH_2NO_2$, conține în soluție de etanol apos 0,2, iar în soluție de metanol apos 0,8% formă *aci* (determinată prin titrare cu brom, ca la echilibrele cetone-enoli). ω-Nitroacetofenona, $C_6H_5COCH_2NO_2$, conține 10% formă *aci* în toluen, dar numai circa 3% în metanol apos.

Grupa sulfonil esterificată, SO_3R, și grupa SO_2 din sulfone sînt puternic acidifiante (efect $-I$ foarte puternic), dar ele nu se pot conjuga cu electronii unui centru anionic, $C:^-$, vecin, spre a forma o dublă legătură, așa cum se conjugă grupele CO și NO_2. În grupele SO_3R și SO_2, toți orbitalii *s* și *p* (hibridizați) de la atomul de sulf sînt ocupați cu electroni, așa că legăturile S—O sînt formulate de obicei ca legături coordinative. Sînt anumite indicații că, spre deosebire de elementele din perioada a 2-a (C, N etc.), sulful (care aparține perioadei a 3-a) poate utiliza și orbitali *d*, ceea ce se admite că duce la o conjugare ce se poate formula astfel:



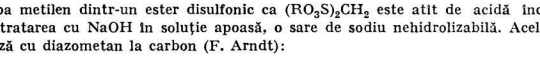
O dublă legătură formată între un orbital *p* al unui atom de oxigen și un orbital *d* al sulfului diferă în proprietățile ei de dubla legătură obișnuită, formată prin întrepătrunderea a doi orbitali *p*, între altele și prin aceea că nu cere coplanaritate. În cazul discutat aici, comportarea chimică se explică cel mai bine prin lipsa unei conjugări și legătură S→O coordinativă.

Esterii acizilor sulfonici, RCH_2SO_3R, sulfonele, RCH_2SO_2R, și chiar ceto-disulfonele ca $(RSO_2)_2CH—COCH_3$ nu prezintă semne de enolizare la titrare cu brom și nici nu dau reacția de culoare cu $FeCl_3$. Compușii de acest tip sînt însă acizi relativ tari. Chiar unele sulfone simple, ca dimetilsulfona, cedează un proton unor baze tari, cum este butil-litiul, dînd un compus litic al cărui carbanion se condensează cu compuși carbonilici după schema aldolică:

$$CH_3—SO_2—CH_3 + BuLi \longrightarrow CH_3—SO_2—CH_2{:}^- \; Li^+ + BuH$$

$$CH_3—SO_2—CH_2{:}^- + C_6H_5CHO \xrightarrow{H_2O} CH_3—SO_2—CH_2—CHOH—C_6H_5$$

Grupa metilen dintr-un ester disulfonic ca $(RO_3S)_2CH_2$ este atît de acidă încît poate forma, la tratarea cu NaOH în soluție apoasă, o sare de sodiu nehidrolizabilă. Același ester se metilează cu diazometan la carbon (F. Arndt):



Diazometanul este un reactiv specific al hidrogenului acid (metilează de ex. acizii carboxilici și fenolii la oxigen, nu însă alcoolii; v. vol. I). Esterul acetilacetic este metilat de diazometan numai la oxigenul formei enolice; grupa CH_2 din forma cetonică a esterului acetilacetic nu este suficient de acidă spre a reacționa cu acest reactiv. Reacția formulată mai sus dovedește deci că grupa CH_2 din esterul acidului metan-disulfonic este cel puțin tot atît de acidă ca grupa OH din fenol.

Grupa carbetoxil, COOEt, are un efect acidifiant (—*I*) mult mai slab decît grupa sulfetoxil, SO_2Et. *Esterul malonic*, $(RO_2C)_2CH_2$, nu se dizolvă în hidroxizi alcalini apoși (esterul malonic sodat este complet hidrolizat de apă). Esterul malonic nu reacționează cu diazometanul. Abia *esterul acidului metan-tricarboxilic*, $(RO_2C)_3CH$, este suficient de acid spre a se dizolva în NaOH 2*N*. Cu diazometan, acest ester dă 80% produs C-alchilat și 20% produs O-alchilat.

5. *Influența dizolvantului asupra echilibrelor cetonă-enol.* În soluție, proporția de echilibru cetonă-enol poate fi mult diferită de aceea din substanța lichidă pură. Această proporție variază mult și cu natura dizolvantului. Astfel, procentul de enol, care la esterul acetilacetic lichid pur este de circa 7%, variază în diferite soluții diluate, la 18°, în modul următor (K. H. Meyer):

apă	metanol	acetonă	etanol	benzen	eter	hexan
0,4	6,9	7,3	10,5	16	27	46%

Dacă soluțiile ar fi ideale (sau dacă activitățile substanței dizolvate ar fi, în toți dizolvanții, proporționale cu concentrațiile), poziția echilibrului ar trebui să fie independentă de natura dizolvantului și de concentrația soluției, rămînînd aceeași ca în substanța pură.

Variațiile constatate dovedesc o interacțiune cu dizolvantul. Teoretic dizolvantul cel mai polar ar trebui să favorizeze tautomerul cel mai polar, căci în aceste condiții energia de solvatare, prin forțe dipol-dipol este maximă. Rezultă de aici că formele cetonice (la compușii studiați) sînt mai polare decît cele enolice. Grupa C=O are într-adevăr un moment electric mai mare decît grupa C—OH (v. vol. I). Formele enolice (cînd este posibilă o legătură de hidrogen intramoleculară; v. p. 66) sînt mai volatile (deci mai nepolare) decît formele cetonice.

Potrivit unei reguli empirice, constanta de echilibru K = [enol]/[cetonă] este proporțională cu raportul solubilității formei enolice, S_e și a formei cetonice, S_c:

$$K = G\frac{S_e}{S_c}$$

În această ecuație, G este o constantă caracteristică a sistemului tautomer ceto-enolic, independentă de dizolvant (O. Dimroth, 1910). Urmează de aici că procentul de enol din soluție este mai mare în acel dizolvant în care solubilitatea relativă S_e/S_c este mai mare sau că solubilitatea enolilor în dizolvanții nepolari este mai mare decît în dizolvanții polari (v. p. 66). Solubilitatea este evident o măsură a solvatării substanței de către dizolvant. Regula se verifică bine experimental, G fiind găsit constant într-o serie de dizolvanți.

S-a arătat ulterior că regula lui Dimroth este o consecință logică a teoriei lui Brönsted a echilibrelor acid-bază (M. J. Kabachnik, 1952).

Ne-am ocupat, în cele de mai sus, de tautomeria ceto-enolică, din punct de vedere termodinamic; ne îndreptăm acum atenția către unele aspecte cinetice ale acestui fenomen.

Dubla reactivitate a ionilor de enolat. *a.* Prin acceptarea unui proton cedat de un acid, adică prin *protonare*, un ion de enolat poate da naștere fie formei cetonice, fie formei enolice (v. mai sus). De asemenea, ionii de enolat pot fi alchilați fie la carbon, fie la oxigen (p. 64). Ionii de enolat (ionii mezomeri) posedă deci reactivitate dublă și sînt numiți de aceea *ioni ambidenți*.

De cele mai multe ori, la protonarea unui ion de enolat nu se formează tautomerul termodinamic cel mai stabil, ci dimpotrivă tautomerul mai nestabil. Reacția este deci controlată cinetic. Reacția de formare a tautomerului nestabil, din ionul mezomer, decurge cu viteză mai mare, deci are o energie liberă de activare mai mică, decît reacția de formare a tautomerului stabil (fig. 1). Din același motiv, tautomerul nestabil cedează mai repede protonul unei baze, decît tautomerul stabil. Cum ionul mezomer se transformă și în tautomerul stabil, dar cu viteză mai mică, sistemul ajunge cu timpul la echilibru, în amestec predominînd după un timp suficient de lung tautomerul stabil.

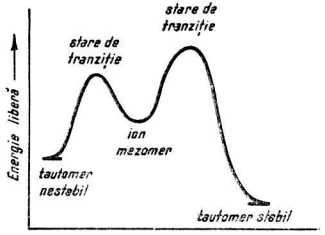
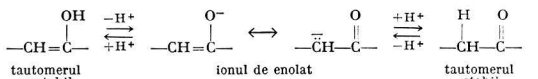


Fig. 1. Schemă reprezentînd variația energiei libere la trecerea ionului de enolat în tautomerul nestabil și în cel stabil.

Esterul acetilacetic sodat, tratat la —78° cu HCl uscat, dă naștere formei enolice, nestabile; aceasta se transformă însă încet în amestecul de echilibru (p. 65). Un alt exemplu bine cunoscut este comportarea *aci*-nitro-derivaților, care se formează la acidularea soluțiilor combinațiilor sodate ale nitro-derivaților; cu timpul formele *aci* nestabile se transformă încet în formele normale stabile (vol. I). (În aceste exemple tautomerul nestabil este forma enolică, respectiv forma *aci*; în alte cazuri, de ex. la ciclohexan-1,3-dionă, este nestabilă forma cetonică; v. mai sus.)

Tautomerul nestabil nu numai ionizează mai repede, dar proporția ionizată la echilibru este mai mare; adică tautomerul nestabil este un acid mai tare decît tautomerul stabil. Ionizarea mai înceată a tautomerului stabil se datorește de obicei faptului că acesta este o formă cetonică; protonul trebuie deci să se desprindă de la un atom de carbon (tautomerul stabil este, în aceste cazuri, un așa-numit *pseudoacid*).

Faptele acestea îndreptățesc ipoteza că electronii π și p din ionul de enolat sînt distribuiți într-un mod similar celui reprezentat prin structura limită corespunzînd tautomerului nestabil, deci (în cazul cînd tautomerul nestabil este enolul) distribuția electronilor este mai aproape de cea redată prin formula limită I, decît de II:

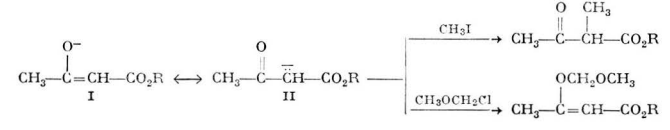


În cazul cînd tautomerul nestabil este cetona, raporturile de stabilitate în anion sînt inversate. În ambele cazuri este preferată acea reacție care

necesită cea mai mică redistribuire a electronilor, deci cea mai mică energie de activare [1].

b. Alchilarea ionilor de enolat. La fel ca protonul, grupa alchil se poate lega de atomul de carbon (C-alchilare) sau de atomul de oxigen (O-alchilare), al ionului de enolat. Ionii de enolat posedă, și în acest caz, reactivitate dublă („ioni ambidenți"). Spre deosebire de reacția de protonare, reacțiile de alchilare sînt (cu rare excepții) ireversibile și sînt deci controlate numai cinetic. Afară de aceasta, enorma diversitate a agenților de alchilare și a ionilor de enolat posibili face ca reacția de alchilare să prezinte aspectele cele mai variate.

Reacția de alchilare comportă atacul unui reactant nucleofil (ionul de enolat) asupra unui reactant electrofil (agentul de alchilare). O primă observație arată că natura agentului de alchilare joacă uneori un rol decisiv în determinarea poziției în care intră grupa alchil, de exemplu:



Se știe că halogenurile de alchil se împart, în ce privește comportarea lor față de reactanții nucleofili, în două categorii: halogenurile de alchili primari, de ex. CH_3I, reacționează după un mecanism bimolecular (SN2), iar halogenurile de alchili terțiari, de ex. $(CH_3)_3CCl$, după un mecanism unimolecular (SN1), decurgînd prin intermediul unui carbocation, $(CH_3)_3C^+$ (vol. I, „Mecanismele reacțiilor compușilor halogenați").

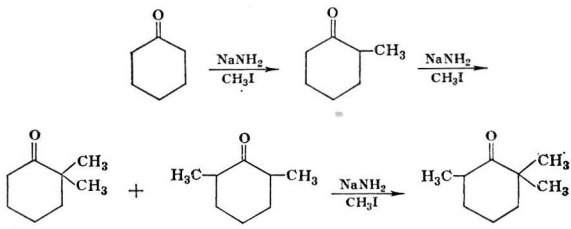
Eterul clormetilic reacționează după mecanismul unimolecular, formînd un carbocation stabilizat prin conjugare, $CH_3OCH_2^+ \longleftrightarrow CH_3\overset{+}{O}{=}CH_2$. În anionul esterului acetilacetic densitatea maximă de electroni, deci sarcina negativă, este, după cum s-a arătat mai sus, la oxigen (structura I). Este plauzibil ca un carbocation să fie atras de polul negativ al sistemului conjugat; în acest caz se produce O-alchilare. Dimpotrivă o halogenură de alchil apță pentru mecanismul bimolecular (SN2) va reacționa la marginea cu densitate de electroni minimă a sistemului conjugat, căci starea de tranziție SN2 comportă o acumulare de electroni, peste cea normală, la centrul de reacție. Rezultatul în acest caz va fi o C-alchilare (N. Kornblum; M. Berson; E. S. Gould).

Pentru a putea generaliza această interpretare ar fi util să fie cunoscută repartiția electronilor în ionul conjugat (contribuția diferitelor structuri limită). Nu există însă metode certe pentru a aprecia repartiția electronilor în ionii conjugați. Ionul fenoxid, $C_6H_5O^-$, dă cu CH_3I un eter (O-alchilare), în timp ce reacția cu $(CH_3)_3CCl$ duce la C-alchilare (v. vol. I). Dacă interpretarea de mai sus este justă, rezultă că în ionul fenoxid structurile cu sarcini negative la nucleu contribuie mai mult decît structura cu sarcină negativă la oxigen, o presupunere plauzibilă ținînd seama de viteza foarte mare a reacției de bromurare la nucleu (p. 3).

Natura dizolvantului joacă de asemenea un rol important. Astfel β-naftoxidul de sodiu reacționează cu bromura de benzil, în dimetilformamidă (un dizolvant aprotic dipolar; v. vol. I) dînd eterul benzilic al β-naftolului (randament 97%); aceiași reactanți în soluție apoasă dau α-benzil-β-naftol (randament 85%) (Kornblum, 1963). Bromura de benzil este unul dintre acei compuși halogenați („cazuri de mijloc") care pot reacționa, în condiții diferite, fie cu mecanism SN1, fie cu mecanism SN2 (sau cu un mecanism intermediar). Apa favorizează mecanismul SN1, căci ajută ionizarea, solvatînd anionul Br^-; dizolvanții aprotici, care practic nu solvatează anionii, favorizează mecanismul SN2.

[1] În virtutea unui principiu fundamental, enunțat întîi de G.S. Hammond (1955), starea de tranziție a unei reacții decurgînd într-un singur stadiu este, în general, mai asemănătoare fie cu reactantul fie cu produsul, și anume cu acela dintre ei al cărui nivel de energie este mai înalt. Niveluri de energie apropiate corespund, în general, unor structuri (adică unor distribuții a electronilor) asemănătoare.

c. Alchilarea cetonelor. Cetonele simple pot fi alchilate la carbon, dacă se utilizează baze suficient de tari. Ciclohexanona se metilează la atomii de carbon vecini cu carbonilul. Se pot înlocui atomii de hidrogen din poziţiile α (A. Haller, 1904):

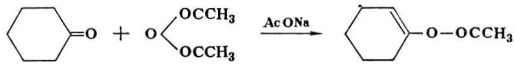


În mod similar se substituie cei trei atomi de hidrogen ai grupei metil din acetofenonă. În cazul acesta se poate chiar utiliza o bază mai slabă (J. U. Nef, 1900):

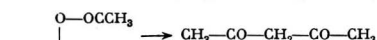
$$C_6H_5COCH_3 \xrightarrow[CH_3I]{KOH} C_6H_5COCH_2CH_3 \xrightarrow[CH_3I]{KOH} C_6H_5COCH(CH_3)_2 \xrightarrow[CH_3I]{KOH} C_6H_5COC(CH_3)_3$$

d. Enol-acetaţi. Enol-acetatul acetonei (acetatul de izopropenil), $CH_3—C(OOCCH_3)=CH_2$, se obţine din acetonă şi cetenă, cu urme de acid sulfuric (vol. I, „Cetenele"). Este un bun agent de acetilare, cedînd de exemplu uşor grupa acetil fenolilor, aminelor. Cetonele sînt transformate în enol-acetaţi.

Enol-acetatul ciclohexanonei se obţine şi prin acetilarea directă a cetonei, cu anhidridă acetică în prezenţă de acetat de sodiu:

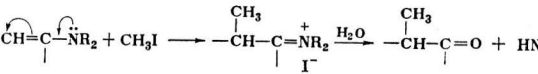


Prin izomerizare termică sau catalitică (BF_3), enol-acetaţii trec în β-dicetone:



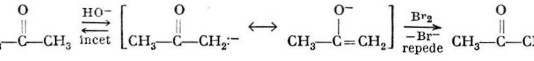
Despre acetatul de vinil şi eterii vinilici, v. vol. I. Enaminele fac parte din aceeaşi clasă de substanţe.

e. Alchilarea la carbon a enaminelor (vol. I) decurge după un mecanism analog cu alchilarea ionilor de enolat:



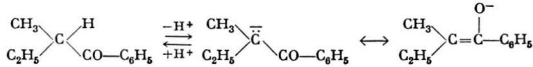
Halogenarea cetonelor catalizată de acizi şi baze. Clorurarea, bromurarea şi iodurarea cetonelor în poziţia α faţă de grupa carbonil (p. 5) sînt reacţii catalizate atît de baze cît şi de acizi. Studiul cinetic al acestor reacţii se numără printre primele cercetări de mecanisme de reacţie în chimia organică şi a deschis multe drumuri noi (A. Lapworth, 1904).

a. La halogenarea cetonelor în prezenţa unei baze, viteza de reacţie (de ordinul II) este proporţională cu concentraţia cetonei şi a bazei, dar este *independentă de concentraţia halogenului.* (Trebuie să se ţină seamă că baza se consumă în reacţie.) S-a tras concluzia că etapa lentă, determinantă de viteză, este formarea unui intermediar reactiv, în concentraţie foarte mică; acesta reacţionează apoi cu bromul, în reacţie rapidă. Intermediarul nu poate fi decît un ion de enolat, adică un carbanion mezomer:



Aşa cum prevede acest mecanism, vitezele reacţiilor de halogenare (clorurare, iodurare) ale acetonei, în prezenţă de hidroxid de sodiu, sînt independente de natura halogenului.

Formarea carbanionului este o reacţie reversibilă, aşa cum s-a formulat mai sus. O cetonă optic activă, avînd la atomul de carbon asimetric un atom de hidrogen şi o grupă cetonică, cum este cea formulată mai jos, se racemizează în soluţie bazică, deoarece o legătură din ionul de enolat are caracter parţial de dublă legătură, deci structură plană. Cetona cu următoarea formulă se racemizează cu viteză măsurabilă în soluţie de acid acetic, în prezenţă de acetat de sodiu (anionul acetat funcţionează ca bază):



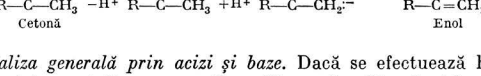
În prezenţă de brom, celelalte condiţii de reacţie fiind identice, se produce şi bromurare. Viteza reacţiei de bromurare este egală cu viteza racemizării.

Dacă cetona optic activă de mai sus este dizolvată într-un amestec de D_2O-dioxan (50%) conţinînd NaOD, are loc atît racemizare cît şi înlocuirea hidrogenului cu deuteriu. Vitezele celor două reacţii sînt egale (în limitele erorilor experimentale şi ţinîndu-se seama de efectul izotopic al dizolvantului). Toate aceste reacţii au deci un intermediar comun, a cărui formare este lentă, determinantă de viteză (C. K. Ingold, 1938).

b. Halogenarea cetonelor în cataliză acidă seamănă cu halogenarea catalizată de baze, în aceea că viteza de reacţie este şi în acest caz proporţională

cu concentrația cetonei și cu concentrația acidului (cinetică de ordinul II), dar este *independentă de concentrația halogenului.* Ca și în cataliză bazică, se formează deci în reacția determinantă de viteză, în concentrație foarte mică, un intermediar reactiv, care apoi reacționează repede cu halogenul. S-a constatat, la halogenarea cetonelor optic active în cataliză acidă, aceeași concordanță între vitezele reacțiilor de racemizare, bromurare și deuterare, ca în cataliza bazică.

Intermediarul reactiv în cataliza acidă este firește diferit de cel ce apare în cataliza bazică. Acest intermediar este foarte probabil forma enolică a cetonei, care ia naștere prin fixarea unui proton, cedat de acid, la o pereche de electroni neparticipanți ai oxigenului:



c. Cataliza generală prin acizi și baze. Dacă se efectuează halogenarea unei cetone într-o soluție care conține atît specii acide cît și bazice, fiecare din acestea contribuie la cataliză. Fenomenul a fost numit *cataliza generală prin acizi și baze.* Ecuația cinetică, de ordinul II, cuprinde mai mulți termeni, reprezentînd contribuția fiecărei specii catalitice prezente. Astfel, pentru iodurarea acetonei în diferite soluții tampon de acid acetic-acetat de sodiu, este valabilă ecuația generală (H. M. Dawson, 1926):

$$v = [\text{acetonă}]\,(k_1[H_3O^+] + k_2[AcOH] + k_3[AcO^-] + k_4[HO^-] + k_5[H_2O])$$

La un anumit raport al componentelor soluției tampon, unii din termenii în paranteză pot avea valori mici, nesemnificative. Ultimul termen reprezintă viteza de reacție în absența oricărui catalizator adăugat intenționat (cataliză datorită apei și reactantului însuși).

La iodurarea acetonei în diferite soluții tamponate, la concentrații variate, au fost găsite pentru principalii catalizatori următoarele constante catalitice k (adică constante de viteză parțiale) datorite reacției catalizate de fiecare catalizator:

Catalizatorul:	H_3O^+	CH_3COOH	CH_3COO^-	$ClCH_2COOH$	$ClCH_2COO^-$	HO^-
10^6k =	442	1,5	4,5	24	0,12	cca. 10^7

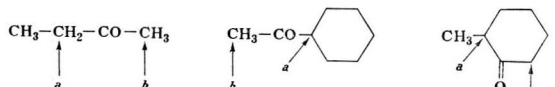
După cum se vede, ionul hidroxil este un catalizator mult mai puternic decît ionul de hidroniu. Acidul cloracetic neionizat este un catalizator mai tare decît acidul acetic. În schimb ionul de acetat este un catalizator mai puternic decît ionul de cloracetat (acidul conjugat al unei baze slabe este un acid mai tare decît acidul conjugat al unei baze mai tari).

Activitatea catalizatorilor bazici variază în același sens cu tăria bazei, iar a catalizatorilor acizi cu tăria acidului. Mai exact: logaritmii constantelor catalitice ale unui număr de catalizatori bazici variază liniar cu logaritmii constantelor lor de bazicitate; la fel variază și logaritmii constantelor catalitice ale catalizatorilor acizi proporțional cu logaritmii constantelor de aciditate (Brönsted, 1928). Efectul catalitic depinde deci numai de capacitatea acceptoare sau donoare de protoni (adică de tăria acidă sau bazică) a catalizatorului.

d. Produșii de reacție. Un atom de halogen X, în poziția α față de CO a unei cetone, acidifică (prin efect $-I$) atomii de hidrogen vecini; aceștia sînt cedați mai ușor catalizatorului bazic dînd naștere unui carbanion. În consecință, o cetonă $R-COCH_2X$ se halogenează, în cataliză bazică, mai repede decît $R-COCH_3$. De fapt, la bromurarea în cataliză bazică a acetonei (chiar dacă aceasta este în mare exces față de brom), singurul produs de reacție este $R-COCBr_3$, ca rezultat a trei reacții de substituție consecutive, din ce în ce mai rapide ($R-COCBr_3$ suferă, de obicei, în continuare, reacția haloformă).

În cataliza acidă, atomul de halogen din poziția α față de CO micșorează bazicitatea carbonilului vecin (datorită efectului său $-I$) și îngreuiază (încetinește) formarea enolului. În consecință primii produși izolabili, la halogenarea acetonei, sînt CH_3COCH_2Cl sau CH_3COCH_2Br. Al doilea atom de halogen intră la celălalt metil, obținîndu-se de ex. $ClCH_2COCH_2Cl$.

Grupele alchil (cu efecte $+I$) întîrzie formarea carbanionilor și accelerează pe a enolilor (comparativ cu cetonele ce nu conțin asemenea grupe). Cînd o cetonă conține de ambele părți ale carbonilului grupe CH_2 sau CH supuse unor efecte inductive diferite, halogenarea cu catalizatori bazici duce la produși de reacție diferiți de cei obținuți în cataliză acidă. În următoarele formule, litera *a* indică punctul de atac al halogenului în soluție acidă, iar *b* în soluție bazică (în cataliza acidă se pot izola compuși monohalogenați) (H. M. Cardwell, 1951).



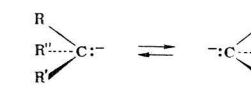
În afară de reacțiile de alchilare și de halogenare, mai decurg prin intermediari carbanionici sau enolici și alte reacții ale cetonelor, de ex. nitrozarea și condensarea aldolică (vol. I). Deosebiri între pozițiile reactive în cataliza acidă și în cataliza bazică, similare celor descrise mai sus, au fost observate și în reacțiile de condensare aldolică.

Stereochimia carbanionilor. Toți carbanionii despre care s-a discutat în paginile precedente sînt mai mult sau mai puțin conjugați cu grupe CO, COOR, NO_2 etc. vecine. Uneori conjugarea este atît de avansată încît sarea cu

metale alcaline este stabilă (nehidrolizată) în soluție apoasă. Pentru asemenea compuși este justificată numirea de *enolați*, iar pentru anionii lor aceea de ioni de enolat.

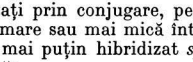
Se cunosc și numeroși compuși organo-metalici, R—M (fără oxigen sau alți heteroatomi), care se comportă în unele din reacțiile lor (substituții electrofile, SE), ca și cum acestea ar decurge prin carbanioni intermediari, $R:^-$. Caracterul mai mult sau mai puțin carbanionic (electrovalent) depinde, pe de o parte, de natura metalului M (de stabilitatea ionilor săi), pe de altă parte, de efectele de conjugare ce pot avea loc în anionul $R:^-$ (compușii de acest fel au fost tratați în vol. I, „Compuși organo-metalici"). Atomul de carbon central, într-un carbanion neconjugat $R_3C:^-$, posedă hibridizare sp^3 și are deci structură tetraedrică, unul din cei patru orbitali hibrizi fiind ocupat de perechea de electroni neparticipanți. (Carbocationii dimpotrivă tind să adopte configurația plană trigonală, fiindcă atomul central este hibridizat sp^2.)

Un carbanion neconjugat de tip $RR'R''C:^-$ poate deci exista, în principiu, sub forma a doi enantiomeri. Cum însă carbanionii posedă o structură mult asemănătoare cu aceea a aminelor, este de prevăzut că enantiomerii carbanionici se vor transforma reciproc cu viteze foarte mari, printr-o inversie de același tip ca aceea constatată la amine (vol. I):



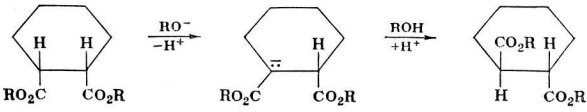
Cum numărul de interconversii având loc în unitatea de timp este imens, viața fiecărui enantiomer este extrem de scurtă și este puțin probabil ca să poată fi izolați compuși optic activi conținînd asemenea carbanioni. (Despre un compus organo-litic optic activ la temperatură joasă, v. vol. I.) În reacțiile în care apar ca intermediari carbanioni cu viață scurtă, cum sînt unele reacții de schimb de hidrogen cu deuteriu sub acțiunea bazelor tari (reacții de substituție electrofilă unimoleculară, SE1), activitatea optică este conservată (D. J. Cram, 1961; A. Streitwieser, 1962). Spre deosebire de reacțiile SN2 și de majoritatea reacțiilor SN1, în care configurația este inversată, în reacțiile SE1 configurația, de regulă, este conservată; noul substituent ocupă același colț al tetraedrului carbonului asimetric, care a fost părăsit de vechiul substituent (v. vol. I, „Substituții electrofile").

În carbanionii stabilizați prin conjugare, perechea de electroni este implicată într-o măsură mai mare sau mai mică într-o legătură dublă (atomul central este mai mult sau mai puțin hibridizat sp^2) și deci anionul tinde să adopte o configurație plană:



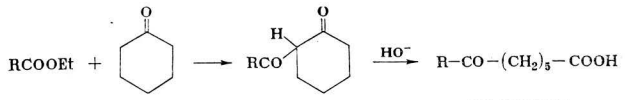
Carbanionii de acest fel au viață relativ lungă, sînt stabilizați prin solvatare și deci pot fi atacați, cu egală probabilitate, de reactantul electrofil

pe ambele feţe ale lor. În reacţii în care apar ca intermediari asemenea carbanioni are loc racemizare. Unele exemple au fost menţionate mai sus (p. 93); altele sînt: racemizarea, în cataliză acidă şi mai ales bazică, a acizilor optic activi care conţin cel puţin o grupă cu structura RR'HC—COOH (v. acidul tartric) sau transformarea esterilor anumitor acizi cicloalcanici, sub acţiunea bazelor, în izomerii lor geometrici mai stabili:



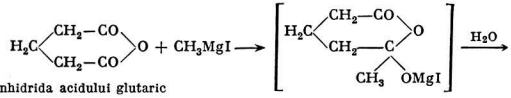
3. ACIZI ALDEHIDICI ŞI CETONICI SUPERIORI

Metode generale de preparare. 1. Prin condensarea de esteri ai acizilor monocarboxilici cu cetone ciclice se obţin β-dicetone. Acestea trec, prin scindare acidă, în acizi cetonici superiori:



Un ζ-ceto-acid

2. Condensarea anhidridelor acizilor dicarboxilici cu compuşi organomagnezieni duce de asemenea la acizi cetonici:



Anhidrida acidului glutaric

$$CH_3—CO—CH_2—CH_2—CH_2—COOH$$

Acid δ-cetocapronic
(Acid γ-acetilbutiric)

În locul anhidridelor se pot folosi şi N-metil-imidele acizilor dicarboxilici.

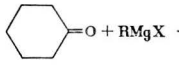
3. Compuşii organici ai zincului şi ai cadmiului (ultimii obţinuţi din compuşi organo-magnezieni şi $CdCl_2$; vol. I) reacţionează uşor cu semi-cloruri-esteri de acizi dicarboxilici, dînd esteri de acizi cetonici:

$$R_2Cd + 2ClCO(CH_2)_4—COOEt \longrightarrow 2RCO—(CH_2)_4—COOEt + CdCl_2$$

4. Se obţin acizi cetonici superiori prin oxidarea olefinelor terţiare ciclice, cu permanganat:

$$\longrightarrow \quad CH_3-CO-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$

sau a alcoolilor terţiari ciclici, cu anhidridă cromică:

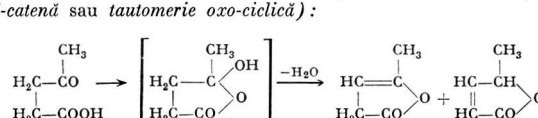


$$\longrightarrow \quad CH_2\begin{cases} CH_2-CH_2-CO-R \\ CH_2-COOH \end{cases}$$

Un ε-ceto-acid

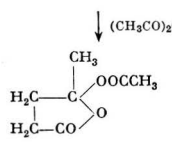
Acizi γ-cetonici. *Acidul levulic, acidul 4-pentanonoic* sau *acidul γ-cetovalerianic*, $CH_3COCH_2CH_2COOH$, se formează din hexoze, cel mai uşor din fructoză, sub acţiunea acizilor minerali (v. „Monozaharidele"). Se obţine sintetic, după cum s-a arătat înainte (p. 73), prin condensarea esterului acetilacetic sodat cu α-bromacetat de etil şi scindarea cetonică a acidului acetilsuccinic obţinut. Acidul levulic formează cristale cu p. t. 33—35°; p. f. 245°; se dizolvă uşor în apă, alcool şi eter.

1. În multe din reacţiile lor, acizii γ-cetonici se comportă ca şi cum ar avea formula unor γ-hidroxi-lactone, tautomere. Astfel, prin încălzire îndelungată, acidul levulic elimină apă şi dă un amestec de două γ-lactone nesaturate. Încălzit cu anhidridă acetică, acidul levulic se transformă, cu randament mare, într-un acetil-derivat cristalizat, cu structură ciclică *(tautomerie de inel-catenă* sau *tautomerie oxo-ciclică)*:



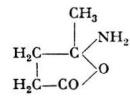
Acid levulic

α Angelica-lactone β

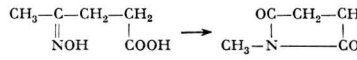


2. Grupa carboxil a acidului levulic poate fi esterificată în mod obişnuit. Prin tratarea esterilor acidului levulic cu amoniac se obţine, în locul

amidei normale (v. vol. I), un compus ciclic, γ-amino-γ-valerolactona (levulamida):

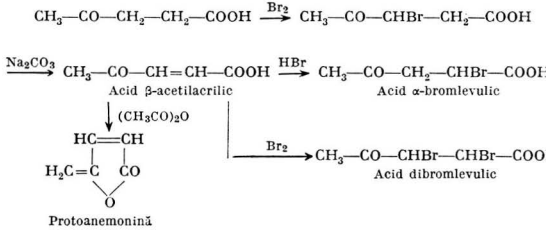


3. Grupa cetonică a acidului levulic dă o oximă, o fenilhidrazonă, o semicarbazonă şi o cianhidrină, în mod normal. Încălzită cu acid sulfuric concentrat, oxima trece în N-metilsuccinimidă (transpoziţie Beckmann):



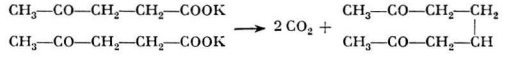
4. Prin reducere energică (HI), acidul levulic este transformat în acid valerianic; prin reducere mai blîndă, cu amalgam de sodiu, el trece în hidroxi-acidul corespunzător, acidul γ-hidroxivalerianic, care se anhidrizează uşor dînd o lactonă.

5. Prin bromurarea acidului levulic se obţine acidul β-bromlevulic. Acesta suferă o serie de transformări, indicate prin formulele de mai jos:

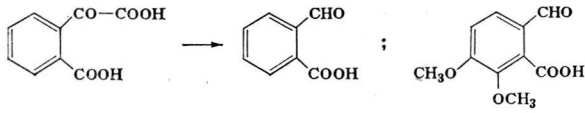


6. Benzaldehida se condensează cu acidul levulic şi dă, în soluţie acidă, acidul β-benzilidenlevulic, iar în soluţie bazică acidul δ-benzilidenlevulic.

7. La electroliza sării de potasiu a acidului levulic se formează, printr-o reacţie Kolbe, o 1,6-dicetonă, 2,7-octandiona:



Acidul *o*-ftalaldehidic (p. t. 100,5°) se obține prin diferite metode sintetice, de ex. prin decarboxilarea termică a acidului ftalonic (obținut, la rîndul lui, din naftalină, prin oxidare incompletă, alături de acidul ftalic):

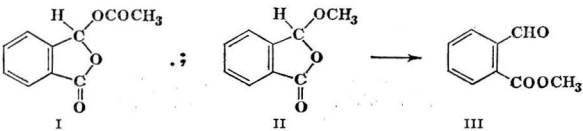


Acid ftalonic Acid ftalaldehidic Acid opianic

Acidul opianic (acidul dimetoxi-ftalaldehidic) se formează prin oxidarea destructivă a doi produși naturali, alcaloizii hidrastina și narcotina (v. acolo).

Acizii ftalaldehidici prezintă o tautomerie de inel-catenă, asemănătoare celei descrise mai sus la acidul levulic. În unele din reacțiile lor, acizii ftalaldehidici trec în derivați ai formei carboxilice, în altele dau naștere unor derivați ai formei hidroxi-lactonice. Formele tautomere ale acizilor ftalaldehidici liberi nu au fost izolate; în substanța topită și în soluție, echilibrul pare să fie deplasat, în întregime, înspre forma carboxilică.

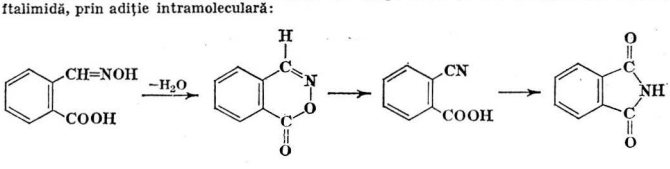
Prin încălzire cu anhidridă acetică, se formează un derivat acetilat al formei hidroxi-lactonice (I):



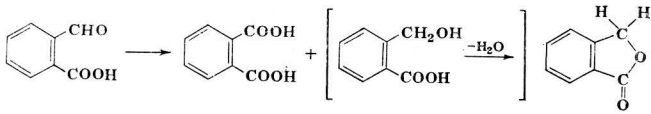
I II III

Prin fierbere cu metanol ia naștere un compus cu caracter acetalic (pseudoester, II); acesta se transformă, sub acțiunea unei mici cantități de acid sulfuric sau clorhidric, în esterul formei normale (III), cu grupa aldehidică liberă.

Oxima acidului ftalaldehidic se caracterizează prin curioase reacții intramoleculare între grupele funcționale vecine (efecte de vecinătate). Această oximă se formează în mod normal, la tratarea substanței cu hidroxilamină, în soluție apoasă; în soluție alcoolică, se obține însă o anhidridă ciclică a oximei. Prin încălzirea acestei anhidride la punctul de topire, 145°, se produce o deschidere spontană a ciclului, însoțită de o enormă degajare de căldură (52 kcal/mol) și se formează mononitrilul acidului ftalic. La temperatură și mai înaltă, acesta trece în ftalimidă, prin adiție intramoleculară:



Grupa aldehidică a acidului ftalaldehidic dă reacţii normale. Printre acestea vom menţiona numai reacţia Cannizzaro, ce are loc la încălzire cu hidroxizi alcalini; se formează acidul ftalic şi acidul *o*-hidroximetilbenzoic sau mai exact lactona sa, *ftalida:*



Ftalidă

În mod asemănător, acidul opianic trece în acidul 3,4-dimetoxiftalic, numit *acid hemipic*, şi în 5,6-dimetoxiftalidă, numită *meconină.*

III. HIDROXI-ACIZI

Combinaţiile conţinînd în molecula lor grupe hidroxil şi grupe carboxil se împart în două clase: *acizii-alcooli*, conţinînd grupele OH legate de o catenă alifatică sau de catena laterală a unui compus aromatic, şi *acizii-fenoli*, cu grupele OH legate direct de nucleul aromatic. Printre acizii-alcooli se disting monohidroxi-acizi monocarboxilici, polihidroxi-acizi monocarboxilici, monohidroxi-acizi dicarboxilici etc. Din punctul de vedere al proprietăţilor este important să se ţină seamă de poziţia grupei hidroxil faţă de carboxil; vom distinge deci α-, β-, γ-hidroxi-acizi etc., întocmai ca la acizii carbonilici.

În natură se întîlnesc numeroşi şi însemnaţi reprezentanţi ai clasei hidroxi-acizilor.

1. ACIZI-ALCOOLI

Pentru prepararea acizilor-alcooli ne stau la dispoziţie multe metode. Aplicaţii generale au următoarele:

1. *Hidroliza acizilor halogenaţi* cu hidroxid sau carbonat de sodiu, şi în unele cazuri chiar cu apă, la cald, permite obţinerea a numeroşi hidroxi-acizi:

$$ClCH_2—COOH + H_2O \longrightarrow HCl + HOCH_2—COOH$$
Acid cloracetic — Acid glicolic

$$CH_3—CHCl—COOH \longrightarrow CH_3—CHOH—COOH$$
Acid α-clorpropionic — Acid α-hidroxipropionic (Acid lactic)

$$HOOC—CH_2—CHBr—COOH \longrightarrow HOOC—CH_2—CHOH—COOH$$
Acid bromsuccinic — Acid malic

Metoda poate servi şi pentru prepararea unor hidroxi-acizi cu hidroxilul mai depărtat de carboxil. Prin combinarea 1,3-clorbrompropanului (obţinut prin adiţia acidului bromhidric,

în „condiții peroxidice", la clorura de alil; vol. I) cu cianură de potasiu se obține γ-clorbutironitrilul. Prin hidroliză, substanța aceasta se transformă în acidul γ-hidroxibutiric, respectiv în γ-butirolactonă:

$$ClCH_2—CH=CH_2 \xrightarrow{HBr} ClCH_2—CH_2—CH_2Br \xrightarrow{KCN} ClCH_2—CH_2—CH_2—CN \longrightarrow$$

$$ClCH_2—CH_2—CH_2—COOH \longrightarrow HOCH_2—CH_2—CH_2—COOH \longrightarrow \text{lactonă}$$

2. *Reducerea acizilor aldehidici și cetonici* se poate efectua cu hidrogen în stare născîndă (amalgam de sodiu) sau catalitic:

$$\underset{\text{Acid piruvic}}{CH_3—CO—COOH} + 2[H] \longrightarrow \underset{\text{Acid lactic}}{CH_3—CHOH—COOH}$$

$$\underset{\text{Ester acetilacetic}}{CH_3—CO—CH_2—COOR} + 2[H] \longrightarrow \underset{\text{Acid β-hidroxibutiric}}{CH_3—CHOH—CH_2—COOH}$$

3. *Amino-acizii* se transformă în hidroxi-acizi prin tratare cu acid azotos, conform reacției cunoscute a grupei NH_2:

$$\underset{\substack{\text{Acid aminoacetic}\\(\text{Glicocol})}}{H_2NCH_2—COOH} + HONO \longrightarrow N_2 + H_2O + \underset{\text{Acid glicolic}}{HOCH_2—COOH}$$

Esterul diazoacetic, obținut din esterul glicocolului și acid azotos, dă, de asemenea, la descompunere cu apă acidulată, esterul acidului glicolic:

$$N_2CH—COOR + H_2O \longrightarrow N_2 + HOCH_2—COOR$$

4. Hidroxi-acizii pot rezulta și din reacții de *oxidare*. Ei se formează de ex. la oxidarea glicolilor, conținînd cel puțin o grupă primară, CH_2OH. De asemenea se formează hidroxi-acizi la oxidarea hidroxi-aldehidelor:

$$\underset{\text{Glicerinaldehidă}}{CH_2OH—CHOH—CHO} \longrightarrow \underset{\text{Acid gliceric}}{CH_2OH—CHOH—COOH}$$

Această din urmă metodă are o deosebită însemnătate pentru chimia zaharurilor, unde o vom mai întîlni.

5. O metodă specială pentru prepararea α-hidroxi-acizilor este adiția acidului cianhidric la aldehide și la cetone prin care se obțin *cianhidrine*. Acestea sînt nitrilii α-hidroxi-acizilor și trec în acești acizi prin hidroliză cu acizi minerali:

$$CH_3—CHO + HCN \longrightarrow \underset{\substack{\text{Acetaldehid-cianhidrină}\\(\text{Nitril lactic})}}{CH_3—CHOH—CN} \longrightarrow \underset{\text{Acid lactic}}{CH_3—CHOH—COOH}$$

$$C_6H_5—CHO + HCN \longrightarrow \underset{\substack{\text{Benzaldehid-cianhidrină}\\(\text{Nitril mandelic})}}{C_6H_5—CHOH—CN} \longrightarrow \underset{\text{Acid mandelic}}{C_6H_5—CHOH—COOH}$$

6. *Transpoziția benzilică* a α-dicetonelor (vol. I) servește de asemenea pentru a prepara α-hidroxi-acizi. În loc de dicetone se pot folosi în această reacție aciloine, care tratate cu aer în prezența hidroxizilor alcalini trec întîi în α-dicetone:

$$R—CHOH—CO—R \longrightarrow R—CO—CO—R \longrightarrow R_2C(OH)COOH$$

7. O metodă specială pentru obținerea β-hidroxi-acizilor este adiția acidului cianhidric la oxizii etilenici. Se obțin nitrilii β-hidroxi-acizilor, care se pot transforma în acești acizi, prin hidroliză:

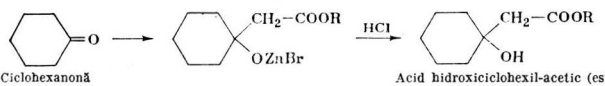
$$H_2C\!-\!CH_2 + HCN \longrightarrow \underset{\beta\text{-Hidroxipropionitril}}{HOCH_2\!-\!CH_2\!-\!CN} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Acid } \beta\text{-hidroxipropionic}\\ \text{(Acid hidracrilic)}}}{HOCH_2\!-\!CH_2\!-\!COOH}$$

La același rezultat se ajunge prin condensarea clorhidrinelor și bromhidrinelor etilenice, cu cianură de potasiu:

$$HOCH_2\!-\!CH_2Cl + KCN \longrightarrow HOCH_2\!-\!CH_2\!-\!CN$$

8. O metodă cu numeroase aplicații sintetice, pentru obținerea β-hidroxi-acizilor, constă în condensarea esterilor acizilor α-halogenați, cu cetone sau aldehide, în prezență de zinc sau magneziu (reacția Reformatsky). Intermediar se formează un compus organo-metalic al esterului:

$$ROOC\!-\!CH_2Br + Zn \longrightarrow ROOC\!-\!CH_2ZnBr +$$



Ciclohexanonă — Acid hidroxiciclohexil-acetic (ester)

Proprietăți. Hidroxi-acizii sînt, în cea mai mare parte, substanțe cristalizate. La presiunea normală, nu pot fi distilați fără descompunere. Termenii inferiori pot fi distilați în vid.

Din cauza grupelor OH, hidroxi-acizii sînt în general ușor solubili în apă. Hidroxi-acizii sînt acizi numai puțin mai tari decît acizii nesubstituiți corespunzători (v. tabelele p. 21—23).

1. Grupele carboxil, în hidroxi-acizi, formează *derivați funcționali* normali: esteri, amide etc. De asemenea, grupele hidroxil arată, în general, reactivitate normală. Ele pot fi eterificate, esterificate, de ex. acetilate etc. Astfel acidul glicolic poate forma un ester, $HOCH_2\!-\!COOC_2H_5$, un eter, $C_2H_5\!-\!O\!-\!CH_2\!-\!COOH$, un derivat O-acilat, $CH_3\!-\!CO\!-\!O\!-\!CH_2\!-\!COOH$, sau un eter-ester, $C_2H_5\!-\!O\!-\!CH_2\!-\!COOC_2H_5$. Acest compus din urmă, tratat cu alcalii, suferă hidroliză numai la grupa de ester.

Prin tratare cu hidracizi concentrați, la cald, grupa hidroxil se înlocuiește cu halogen (v. și p. 10):

$$\underset{\text{Acid lactic}}{CH_3\!-\!CHOH\!-\!COOH} + HBr \longrightarrow \underset{\text{Acid } \alpha\text{-brompropionic}}{CH_3\!-\!CHBr\!-\!COOH} + H_2O$$

Cu pentaclorură de fosfor sau clorură de tionil reacționează atît carboxilul cît și grupa alcoolică. Clorurile acizilor halogenați, astfel formate, trec prin tratare cu apă în acizii halogenați:

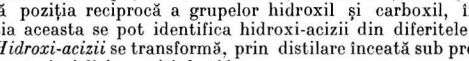
$$CH_3\!-\!CHOH\!-\!COOH + 2\,PCl_5 \longrightarrow CH_3\!-\!CHCl\!-\!COCl + 2\,POCl_3 + 2\,HCl$$

$$CH_3\!-\!CHCl\!-\!COCl \xrightarrow{H_2O} CH_3\!-\!CHCl\!-\!COOH$$

Clorurile hidroxi-acizilor nu sînt stabile, din cauza reacției intermoleculare a grupelor COCl cu grupele HO. Se pot însă obține cloruri acide, după protejarea grupei HO prin acetilare, de ex. $CH_3CO—O—CH_2COCl$.

2. *Eliminarea de apă*, din hidroxi-acizi, *la încălzire*, are loc în mod diferit, după poziția reciprocă a grupelor hidroxil și carboxil, în moleculă. Prin reacția aceasta se pot identifica hidroxi-acizii din diferitele clase:

a. α-Hidroxi-acizii se transformă, prin distilare înceată sub presiune puțin redusă, în esteri ciclici numiți *lactide:*



Acid lactic — Lactidă

Eliminarea apei, din α-hidroxi-acizi, se produce deosebit de ușor, uneori (parțial) chiar la conservare în exicator peste acid sulfuric; de aceea α-hidroxi-acizii inferiori sînt greu de obținut în stare pură. Reacția aceasta are loc în mai multe etape. Astfel, acidul glicolic trece, prin încălzire la 100—130°, într-un monoester, *acidul glicolil-glicolic*, care se transformă, încet, prin policondensare mai avansată, în *acidul poliglicolic:*

$$HOCH_2—COOH + HOCH_2—COOH \xrightarrow{-H_2O} HOCH_2—CO—OCH_2—COOH + HOCH_2—COOH$$

$$\xrightarrow{-H_2O} HOCH_2—CO—(—OCH_2—CO—)_n—O—CH_2—COOH$$

Încălzit peste 150°, sub presiune redusă, acidul poliglicolic trece în lactida respectivă, care fiind volatilă se sustrage echilibrului cu policesterul, distilînd. La fel se comportă și acidul lactic, care trece întîi în *acidul lactil-lactic* și apoi în *acidul polilactic*. Reacția aceasta de depolimerizare este o transesterificare intramoleculară.

Lactida acidului glicolic (glicolida) formează cristale cu p.t. 86°; lactida acidului lactic racemic are p.t. 124°, iar lactidele acizilor (+) și (−)-lactici se topesc la 95°. Prin conservare, mai repede prin slabă încălzire, lactidele se transformă din nou în poliacizii din care provin. Atît lactidele cît și poliacizii respectivi se transformă, prin fierbere cu apă sau cu alcalii, în hidroxi-acizii inițiali.

Combinațiile de acest fel, cu caracter de esteri, nu sînt singurii produși de anhidrizare posibili ai α-hidroxi-acizilor. Se poate elimina apă și între cele două grupe OH ale unui hidroxi-acid, formîndu-se un compus cu caracter de eter. Un asemenea derivat se obține, în cazul acidului glicolic, ca produs secundar la prepararea acestui acid din acid cloracetic:

$$HOOC—CH_2Cl + HOCH_2—COOH \longrightarrow HOOC—CH_2—O—CH_2—COOH$$

Fiind un eter, acest compus numit *acidul diglicolic* (p.t. 148°) nu se hidrolizează cu apă sau cu alcalii ci numai cu acizi concentrați.

Acidul diglicolic formează, cînd este încălzit singur, sau mai bine cu clorură de acetil, o *anhidridă ciclică*. Anhidride adevărate ale α-hidroxi-acizilor, de tipul HOCHRCO—O—CHROH, nu se cunosc.

b. β-Hidroxi-acizii elimină ușor apă, la distilare sau la încălzire cu acid sulfuric diluat, și trec în acizi α,β-nesaturați:

$$HOCH_2—CH_2—COOH \longrightarrow CH_2=CH—COOH$$

Acid hidracrilic — Acid acrilic

$$CH_3—CHOH—CH_2—COOH \longrightarrow CH_3—CH=CH—COOH$$

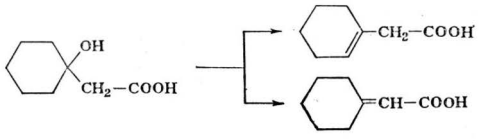
Acid β-hidroxibutiric — Acid crotonic

$$HOOC—CHOH—CH_2—COOH \longrightarrow HOOC—CH=CH—COOH$$

Acid malic — Acid fumaric

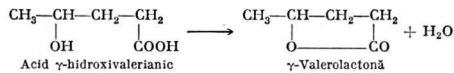
La β-hidroxi-acizi cu molecule mai mari se pot forma și acizi β,γ-nesaturați, ceea ce se explică în parte și prin reversibilitatea acestei reacții (v. vol. I).

La acidul hidroxiciclohexil-acetic, a cărui preparare a fost descrisă mai sus, deshidratarea duce la produși deosebiți, după condițiile în care este efectuată: cu sulfat acid de sodiu se formează *acidul ciclohexenilacetic*; cu anhidridă acetică, *acidul ciclohexiliden-acetic:*



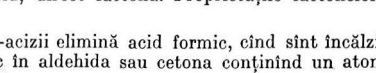
Primul dintre acești acizi este mai stabil și se formează și din ultimul, sub influența catalizatorilor acizi („tautomerie de trei carboni").

c. γ- și δ-Hidroxi-acizii elimină extrem de ușor apă, formînd *lactone*:



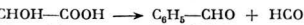
Eliminarea de apă se produce chiar în soluție apoasă, la temperatura camerei sau la încălzire, și este catalizată de acizi. Tendința spre această esterificare intramoleculară este atît de pronunțată încît hidroxi-acizii din această categorie nici nu pot fi obținuți în stare liberă, ci numai ca săruri. Astfel, la prepararea acidului γ-hidroxivalerianic, prin reducerea acidului levulic cu amalgam de sodiu (p. 116), se obține, după acidularea soluției, în loc de hidroxi-acid, direct lactona. Proprietățile lactonelor vor fi descrise în alt loc.

3. α-Hidroxi-acizii elimină acid formic, cînd sînt încălziți cu acid sulfuric diluat, și trec în aldehida sau cetona conținînd un atom de carbon mai puțin în moleculă:



În unele cazuri se întrebuințează acid sulfuric mai concentrat și se obține, în locul acidului formic, produsul său de deshidratare, oxidul de carbon.

4. Oxidarea hidroxi-acizilor cu grupă hidroxil primară (mai ales cînd aceasta este într-o poziție mai depărtată de carboxil) duce la aldehido-acizi și la acizi dicarboxilici:



α-Hidroxi-acizii, cu hidroxilul legat de un atom de carbon secundar, trec prin oxidare cu permanganat în acizi cetonici. Același rezultat se

atinge prin dehidrogenare cu paladiu, în prezența unui acceptor pentru hidrogen, cum este chinona. Oxidarea cu acid cromic produce însă o rupere a catenei:

$$CH_3—CHOH—COOH \longrightarrow CH_3—CO—COOH \longrightarrow CH_3CHO + CO_2$$

Oxidarea acidului lactic cu peroxid de plumb duce la acetaldehidă.

Reprezentanți mai importanți ai clasei. Monohidroxi-acizi monocarboxilici. *Acidul glicolic, acidul hidroxiacetic*, $HOCH_2—COOH$, cristale cu p.t. 80°, higroscopice cînd nu sînt pure; se găsește în strugurii necopți, în frunzele viței sălbatice, în sfeclă și în alte plante.

Acidul glicolic se prepară prin hidroliza acidului cloracetic sau din cianhidrina formaldehidei:

$$CH_2O + HCN \longrightarrow HO—CH_2—CN \longrightarrow HOCH_2—COOH$$

De asemenea se poate obține ușor acid glicolic prin reducerea electrolitică a acidului oxalic (o reacție care nu se poate extinde la alți acizi carboxilici):

$$HOOC—COOH + 4\,H \longrightarrow HOCH_2—COOH + H_2O$$

Acidul lactic, acidul α-hidroxipropionic, $CH_3—CHOH—COOH$, conține în moleculă un atom de carbon asimetric. Pot exista, prin urmare: un izomer dextrogir, unul levogir și o formă racemică.

Acidul lactic racemic, acidul (±)-lactic, numit și *acid lactic de fermentație*, se formează din zaharuri, cum sînt glucoza, zaharoza și lactoza, sub influența enzimelor produse de bacteriile de acid lactic (Bacillus lactis acidi și Bacillus delbruckii, înrudit), mult răspîndite în natură. Acidul acesta apare în laptele acru (în care a fost găsit întîia oară de Scheele, în 1780), în varza acră și în murături. Fermentația lactică a zaharurilor decurge după următoarea formulă brută:

$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2\,C_3H_6O_3$$

Drept materie primă pentru fermentație servește melasa sau maltoza (amidon zaharificat). Fermentația se efectuează la 35—40°. Fiindcă bacteriile de acid lactic sînt sensibile la acid, se adaugă în timpul fermentației carbonat de calciu. Lactații astfel obținuți se descompun cu acid sulfuric, iar soluția de acid lactic rezultată se concentrează sub presiune redusă. Diferitele calități tehnice de acid lactic au concentrații de 50—80%; acidul lactic farmaceutic este un sirop incolor și inodor, conținînd 80—90% acid lactic. Acidul lactic de fermentație servește în industria alimentară, apoi în tăbăcărie și în industria textilă, unde înlocuiește acidul tartric, mai scump.

Acidul (±)-lactic se poate obține printr-o serie de metode sintetice, de ex.: din cianhidrina acetaldehidei, din acidul α-clor- sau α-brompropionic, din acid piruvic prin reducere, din alanină (v. acolo) și acid azotos, din 1,2-propilenglicol prin oxidare cu aer, în prezență de negru de platină (Wurtz, 1860), din metilglioxal (aldehidă piruvică), $CH_3—CO—CHO$, prin reacție Cannizzaro intramoleculară, din dicloracetonă, $CH_3—CO—CHCl_2$, prin încălzire cu apă la 200° (cu formare intermediară de metilglioxal).

Acidul (±)-lactic, greu de purificat din cauza ușurinței cu care pierde apă (v. mai sus), se obține, prin distilare într-un vid înaintat (sub 1 mm), sub formă de cristale cu p. t. 18°. Acidul lactic se amestecă, în orice pro-

porție, cu apa, alcoolul și eterul. Acidul (±)-lactic poate fi scindat în enantiomeri prin cristalizarea sărurilor de stricnină, chinină sau morfină.

Faptul că, prin fermentație, se obține acidul lactic racemic și nu una dintre formele optic active, este neobișnuit; de cele mai multe ori, cînd se formează într-o reacție biochimică o substanță conținînd un atom de carbon asimetric, ea apare într-una din formele optic active. Cu unele bacterii, întîlnite mai rar, cum sînt Bacillus acidi laevolactici și bacilul pneumoniei, se obține acidul D(−)-*lactic* [1].

Acidul L(+)-*lactic* se găsește în zeama de carne (Berzelius, 1808). În mușchi și în alte celule ale animalelor superioare, acest acid apare ca produs al degradării fiziologice normale a hidraților de carbon, după cum se va arăta (v. „Transformări biochimice ale monozaharidelor").

Acidul L(+)-lactic se prezintă sub formă de cristale foarte higroscopice, cu p.t. 52,8°.

Acidul β-hidroxibutiric, $CH_3—CHOH—CH_2—COOH$, (p.t. 44°) conține un atom de carbon asimetric și poate apărea deci, ca și acidul lactic, în doi izomeri optici. Forma racemică se poate obține prin reducerea esterului acetilacetic (p. 78) sau prin oxidarea aldolului. Forma racemică a fost scindată în enantiomeri prin cristalizarea fracționată a sărurilor, cu baze optic active. Acidul (−)-β-hidroxibutiric se găsește, alături de acidul acetilacetic, în urina diabeticilor și este un produs normal de oxidare al grăsimilor în organism.

Despre *acidul α-hidroxiizobutiric*, obținut prin hidroliza cianhidrinei acetonei, și despre utilizarea acestei combinații la fabricarea acidului metacrilic, s-a vorbit în alt loc (vol. I).

Acizii α-hidroximiristic și *α-hidroxipalmitic* au fost izolați, alături de unii omologi ai lor, din grăsimea de pe lîna oilor (vol. I).

Acidul ricinoleic, un hidroxi-acid superior, nesaturat, $CH_3(CH_2)_5CHOH—$ $—CH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$, se obține prin saponificarea uleiului de ricin și este singurul hidroxi-acid din grăsimile vegetale. Despre descompunerea termică a acestei combinații v. vol. I.

Acidul mandelic, *acidul α-hidroxi-fenilacetic*, $C_6H_5—CHOH—COOH$, se aseamănă mult, în ce privește metodele de preparare și proprietățile, cu α-hidroxi-acizii alifatici.

Un derivat natural, mult studiat, al acidului (−)-mandelic este glicozida *amigdalina*, din sîmburii migdalelor amare, o combinație a dizaharidei gențiobioza, cu cianhidrina acidului (−)-mandelic (v. „Glicozidele"). Din această substanță s-a obținut, pentru prima oară, prin hidroliză blîndă, benzaldehida. Prin hidroliza amigdalinei cu acid clorhidric concentrat se formează acidul (−)-mandelic. Acidul (+)-mandelic se obține în mod asemănător, din altă glicozidă, *sambunigrina*.

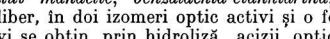
Acizii (+)- și (−)-mandelic au p.t. 134° și $[\alpha]_D^{20} = \pm 157°$, în apă; acidul (±)-mandelic are p.t. 118°.

[1] Prefixele D și L se referă la apartenența substanței respective la una din seriile sterice (v. acolo), iar semnele (+) și (−) indică rotația optică efectivă.

Acidul mandelic racemic se poate prepara prin metodele generale, anume: prin hidroliza cianhidrinei benzaldehidei, prin reacția Cannizzaro intramoleculară a fenilglioxalului, din acid fenilglioxilic (v. p. 52), prin reducere cu amalgam de sodiu, și din acidul fenilacetic, prin clorurare sau bromurare și hidroliza acidului halogenat obținut. Dintre toate aceste metode sintetice, cea mai comodă este hidroliza cianhidrinei. Acidul mandelic racemic se poate scinda în enantiomeri, prin metodele obișnuite.

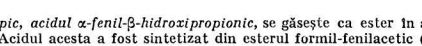
Nitrilul acidului mandelic, benzaldehid-cianhidrina, $C_6H_5CH(OH)CN$, există, ca și acidul liber, în doi izomeri optic activi și o formă racemică. Din izomerii optic activi se obțin, prin hidroliză, acizii optic activi cu rotație de semn contrar.

Acidul tropic, acidul α-fenil-β-hidroxipropionic, se găsește ca ester în alcaloizii atropina și hiosciamina. Acidul acesta a fost sintetizat din esterul formil-fenilacetic (p. 84), prin hidrogenare cu amalgam de aluminiu:

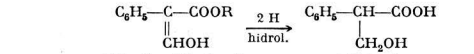


Ester formil-fenilacetic — Acid tropic

O altă sinteză are ca punct de plecare cianhidrina acetofenonei și trece prin următoarele faze:



Acetofenonă — Acid atrolactic



Acid atropic — Acid tropic

În această sinteză apare intermediar *acidul atropic*, izomer cu acidul cinamic, o substanță care se poate prepara și din acidul tropic, prin eliminare de apă. Acidul atropic trece, cînd este hidrogenat cu amalgam de sodiu, în *acidul hidratropic*, $C_6H_5CH(CH_3)COOH$.

Acidul tropic există în doi izomeri optici, cu p.t. 127° și o modificație racemică, cu p.t. 117°. Cea din urmă se găsește în alcaloizii numiți mai sus.

Acizii polihidroxi-monocarboxilici, cum sînt *acidul gliceric*, $CH_2OH—CHOH—COOH$, și compușii analogi superiori, $CH_2OH(CHOH)_nCOOH$ se numesc și *acizi aldonici*, fiindcă se obțin din aldoze prin oxidare. Proprietățile lor chimice și stereochimice vor fi descrise în cap. „Monozaharidele".

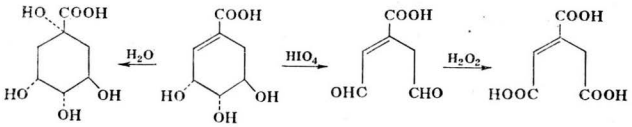
Acidul chinic, acidul 1,3,4,5-tetrahidroxiciclohexan-carboxilic-(1), p.t. 162°, optic activ, a fost găsit încă de mult în coaja arborelui de chinină, în boabele de cafea (sub formă de acid clorogenic), în fin, în sfecla de zahăr, în afin și în alte plante.

La stabilirea structurii acestui acid a contribuit, mai întîi, transformarea lui ușoară în diverși compuși aromatici. Prin distilare uscată, el trece în fenol, hidrochinonă, acid benzoic și aldehidă salicilică. Încălzit cu bioxid de mangan și acid sulfuric, dă chinonă. Prin topire cu hidroxid de sodiu, se transformă în acid protocatechic (v. „Acizii fenolici").

Din transformarea ușoară a acidului chinic în acidul protocatechic rezultă că primul conține un hidroxil în poziția 4 față de carboxil. Printr-o degradare mai elaborată s-a dovedit

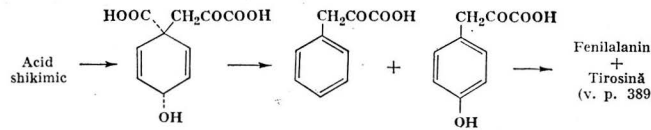
că ceilalți doi hidroxili sînt situați în pozițiile 1, 3 și 5 (H. O. L. Fischer, 1932). Carboxilul și doi hidroxili au orientare ecuatorială, iar ceilalți doi hidroxili axială.

Acidul shikimic a fost izolat întîi din *Illicium religiosum*, numit în limba japoneză shikimi-no-ki, și apoi din multe alte plante. Structura a fost stabilită prin oxidare cu acid periodic (H. O. L. Fischer, 1935). Configurația hidroxililor din pozițiile 3, 4, 5 este aceeași ca în acidul chinic, care dealtfel se formează în plante din acid shikimic.



Acid chinic Acid shikimic (neizolat)

Acidul shikimic se formează în plante și în microorganisme din glucoză, prin intermediul unei trioze și al unei tetroze, care dau apoi o heptoză (mecanism dovedit prin marcare cu ^{14}C). Acidul shikimic joacă un rol important în fiziologia vegetală, căci este precursorul unui număr mare de compuși aromatici sintetizați de plante, printre care citãm: acidul galic, quercetina, catechina, probabil și lignina, tetraciclinele din diferite tulpini de streptomices, acidul antranilic, gramina, probabil și alți indoli, piocianina și unii amino-acizi importanți cum sînt fenilalanina și tirosina. Un intermediar în formarea acestora din urmă este *acidul prefenic:*



Acid prefenic Acid fenilpiruvic Acid 4-hidroxifenilpiruvic

Hidroxi-acizi di- și policarboxilici. *Acidul tartronic, acidul hidroximalonic*, $HOCH(COOH)_2$ p.t. 158°, se obține prin hidroliza acidului brommalonic, cu oxid de argint:

$$HOOC-CHBr-COOH \longrightarrow HOOC-CHOH-COOH$$

De asemenea se formează prin acțiunea alcaliilor asupra acidului dihidroxitartric sau prin oxidarea glicerinei, alături de alți compuși.

Acidul tartronic este ușor solubil în apă, greu în eter. Prin încălzire la 190°, se decarboxilează, în același mod ca acidul malonic, și dă acidul glicolic, în forma glicolidei polimoleculare.

Acidul malic, acidul hidroxisuccinic, $HOOC-CHOH-CH_2-COOH$, conține un atom de carbon asimetric și apare, în consecință, într-un enantiomer dextrogir, unul levogir și o formă racemică.

Acidul (—)-malic se întîlnește des în natură, în fructe acre, cum sînt merele necoapte și agrișele (în care a fost descoperit de Scheele, la 1785), în fructul scorușului de munte (Sorbus aucuparia), în revent sau rabarbură și în alte plante. Acidul (—)-malic apare în cantitate mică și în vin, iar sarea lui de calciu a fost identificată în frunza de tutun.

Acidul (+)-malic se formează, cu randament mic, din acidul (+)-tartric, prin reducere cu acid iodhidric, la 130°:

$$HOOC—CHOH—CHOH—COOH \longrightarrow HOOC—CH_2—CHOH—COOH$$

Se mai poate obține, alături de acidul (—)-malic, prin scindarea acidului malic racemic, cu ajutorul sării de cinconină.

Pentru prepararea acidului (±)-malic se cunosc numeroase metode, cum sînt: hidroliza acidului bromsuccinic racemic, obținut prin bromurarea acidului succinic:

$$HOOC—CH_2—CHBr—COOH \longrightarrow HOOC—CH_2—CHOH—COOH$$

și încălzirea acizilor fumaric sau maleic, cu apă, la 150—200°, sau cu hidroxid de sodiu, la 100°:

$$HOOC—CH=CH—COOH + HOH \longrightarrow HOOC—CH_2—CHOH—COOH$$

Reacția aceasta are importanță biologică, în legătură cu degradarea oxidativă a hidraților de carbon în organismele vii (v. „Transformările biochimice ale monozaharidelor"). Enzima care catalizează această reacție, *fumaraza*, este mult răspîndită în natură. Se formează, de ex., acid (—)-malic, în mari cantități, la creșterea anumitor tulpini din ciuperca *Aspergillus niger* pe medii conținînd fumarat, succinat sau zahăr.

Se mai formează acid malic în reacția dintre acidul asparagic și acidul azotos:

$$HOOC—CH_2—CHNH_2—COOH \longrightarrow HOOC—CH_2—CHOH—COOH$$

și prin reducerea acidului oxalilacetic:

$$HOOC—CH_2—CO—COOH \longrightarrow HOOC—CH_2—CHOH—COOH$$

Acidul malic racemic se topește la 130—131°, iar enantiomerii, la 100°.

Prin încălzire la 100°, acidul malic trece în anhidride de felul lactidelor. Ținut mai multă vreme la 140—150°, el elimină apă și se transformă în acid fumaric. Încălzit repede la 180°, se formează anhidrida maleică, alături de acid fumaric. Acest acid din urmă se formează și la fierberea acidului malic, cu hidroxid de sodiu.

Reducerea energică a acidului malic, cu acid iodhidric, duce la acidul succinic; oxidarea cu permanganat sau cu apă oxigenată și săruri feroase, îl transformă în acid oxalilacetic.

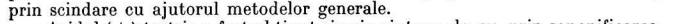
Acizii tartrici, acizii dihidroxisuccinici, HOOC—CHOH—CHOH—COOH, conțin doi atomi de carbon asimetrici cu structură identică. În consecință acizii tartrici există, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I), în patru modificații: doi enantiomeri, acidul (+)-tartric și (—)-tartric, acidul racemic și acidul *mezo*-tartric inactiv. (Despre configurația acizilor tartrici v. „Stereochimia II".)

Acidul (+)-tartric (Scheele, 1769) este unul dintre cei mai răspîndiți acizi din natură. Principala sursă din care se obține industrial este sarea acidă de potasiu numită tartru sau piatră de vin (tirighie), care fiind greu

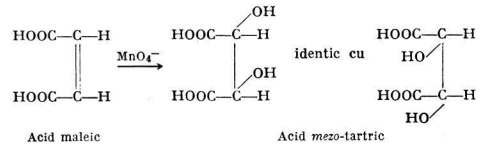
solubilă în alcool diluat, se depune împreună cu drojdia vinului, după încetarea fermentației.

Acidul (±)-tartric (acidul racemic) se găsește, în mici cantități, alături de acidul (+)-tartric, în vin. El se poate prepara și din acidul (+)-tartric prin racemizarea acestuia. Acidul (−)-tartric se prepară din acidul racemic, prin scindare cu ajutorul metodelor generale.

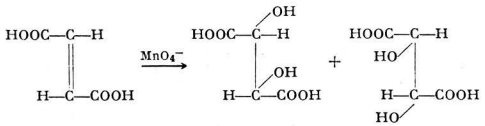
Acidul (±)-tartric a fost obținut și prin sinteze, de ex. prin saponificarea cianhidrinei glioxalului (alături de acid *mezo*-tartric):



Acidul (±)-tartric se mai formează prin oxidarea acidului fumaric, cu permanganat de potasiu; tratamentul asemănător al acidului maleic duce la acidul *mezo*-tartric (v. p. 159):



Acid maleic — Acid *mezo*-tartric



Acid fumaric — Acizii (+) și (−)-tartrici

Proprietăți fizice. Acidul (+)-tartric cristalizează, cu două molecule de apă, în prisme mari monoclinice, foarte ușor solubile în apă (o parte acid la 0,76 părți apă, la 15°), în alcool și insolubile în eter. În stare anhidră are p.t. 170°. Acidul *mezo*-tartric are p.t. 140°.

Puterea rotatorie a acidului (+)-tartric neionizat, ca de altfel a tuturor acizilor optic activi, este diferită de aceea a ionilor săi. În consecință, rotația specifică a acestor acizi variază cu concentrația soluției. La acidul (+)-tartric rotația specifică $[\alpha]_D^{20}$ este +12° în soluție de 20%; ea scade pînă la zero, cînd se mărește concentrația și are valori negative la concentrații mai mari. Variația aceasta a puterii rotatorii se observă numai în soluție apoasă; în acetonă, în care acidul este numai slab ionizat, rotația specifică este practic independentă de concentrație. Pe de altă parte, rotația specifică a sărurilor, complet ionizate în soluție, este și ea independentă de concentrație.

Proprietăți chimice. 1. *Racemizarea.* Prin încălzirea acidului (+)-tartric cu apă, la 160°, el se transformă, în mare parte, în acid *mezo*-tartric (prin racemizarea unei singure grupe CHOH). În aceleași condiții, dar la 175°, se formează în proporție mai mare acid (±)-tartric (prin racemizarea ambelor

grupe CHOH). Reacția aceasta este puternic catalizată de baze; la încălzire cu o soluție de hidroxid de sodiu, racemizarea are loc la 100°. Acidul clorhidric diluat are și el o acțiune catalitică, dar mai slabă (temperatura necesară pentru observarea reacției este 120—140°). Reacția aceasta de racemizare este utilizată pentru obținerea acizilor *mezo*-tartric și (±)-tartric. Racemizări de acest fel se observă și la alți acizi α-substituiți (v. mecanismul de reacție, p. 128).

2. Prin distilarea uscată destructivă a acidului (+)-tartric se formează acid piruvic (p. 51).

3. Prin reducerea energică a acidului (+)-tartric cu acid iodhidric se formează acid (+)-malic, cu randament mic; reducerea mai energică duce la acid succinic.

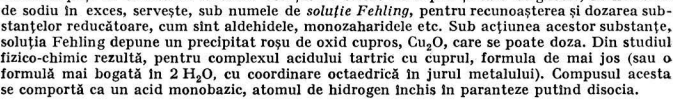
4. Prin oxidarea acidului (+)-tartric cu apă oxigenată, în prezență de ioni feroși, se obține acid dihidroximaleic; oxidarea cu apă de brom duce la acid dihidroxitartric (p. 81). Agenții oxidanți mai puternici duc la bioxid de carbon și acid formic.

Acidul (+)-tartric reduce soluția amoniacală de săruri de argint, formînd o oglindă. Printre produșii rezultați în această oxidare a fost identificat acidul oxalic.

Acidul tartric servește în industria alimentară (limonadă, bomboane, vin, pulberi efervescente) și în vopsitoria textilă. Sărurile sale au de asemenea numeroase utilizări.

5. *Săruri.* (+)-*Tartratul de potasiu*, $C_4H_4O_6K_2 \cdot {}^1/_2H_2O$, este ușor solubil în apă. Din soluțiile lui, acizii minerali precipită *tartratul acid de potasiu*, $C_4H_5O_6K$, greu solubil în apă, identic cu tartrul natural. (+)-*Tartratul de sodiu și potasiu*, $C_4H_4O_6NaK \cdot 4\,H_2O$, numit și *sare Seignette*, cristalizează în prisme rombice mari cu fețe hemiedrice, ușor solubile în apă. Mult asemănător este (+)-*tartratul de sodiu și amoniu*, $C_4H_4O_6Na(NH_4) \cdot 4\,H_2O$, obținut din (±)-tartratul de sodiu și amoniu, prin scindare cu baze optic active, după cum se va arăta mai departe. (+)-*Tartratul de calciu*, $C_4H_4O_6Ca \cdot H_2O$, se precipită cu ioni de calciu din soluțiile de tartrați solubili, sub forma unei pulberi cristaline insolubilă în apă, dar solubilă în acizi și alcalii; din soluție alcalină, sarea de calciu se precipită la încălzire sub formă gelatinoasă, fiind mai puțin solubilă la cald decît la rece.

După cum se știe, cuprul și alte metale grele nu sînt precipitate de hidroxizii alcalini, din soluții conținînd tartrați. Fenomenul acesta se datorește formării unor complecși solubili, nedescompuși de hidroxizii alcalini. Soluția de sulfat de cupru și sare Seignette, în hidroxid de sodiu în exces, servește, sub numele de *soluție Fehling*, pentru recunoașterea și dozarea substanțelor reducătoare, cum sînt aldehidele, monozaharidele etc. Sub acțiunea acestor substanțe, soluția Fehling depune un precipitat roșu de oxid cupros, Cu_2O, care se poate doza. Din studiul fizico-chimic rezultă, pentru complexul acidului tartric cu cuprul, formula de mai jos (sau o formulă mai bogată în $2\,H_2O$, cu coordinare octaedrică în jurul metalului). Compusul acesta se comportă ca un acid monobazic, atomul de hidrogen închis în paranteze putînd disocia.



Tartrat complex de cupru Sare de sodiu Emetic

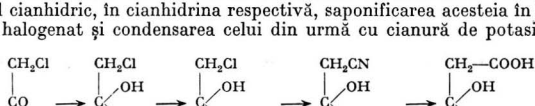
(+)-*Tartratul de potasiu și antimonil (emeticul)*, cu formula probabilă de mai sus, se obține prin încălzirea tartrului cu oxid de antimoniu și apă. Soluția sa are un gust metalic neplăcut și este un vomitiv puternic. Servește în vopsitoria textilă.

6. *Esterii* acidului (+)-tartric se obțin prin procedeul obișnuit (alcool în exces cu HCl și purificare prin distilare sub presiune redusă). *Eterii* se obțin prin tratarea esterilor cu CH_3I sau alte halogenuri de alchil și oxid de argint. Prin tratarea acidului (+)-tartric cu clorură de acetil în exces sau cu anhidridă acetică, în prezență de puțin acid sulfuric, se obține *anhidrida acidului diacetil-(+)-tartric:*

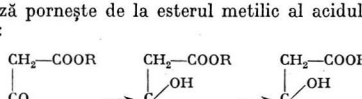
Acidul citric, *acidul hidroxitricarbalilic*, $C_6H_8O_7$, este un monohidroxi-acid tricarboxilic mult răspîndit în natură. Se găsește în coacăze, în smeură, în sfeclă, în leguminoase și, în proporție mare, pînă la 10%, în zeama de lămîie, din care se și prepară industrial. Acest procedeu este însă înlocuit astăzi, în mare măsură, prin procedeul fermentativ, care folosește diferite tulpini de *Citromyces* sau mucegaiuri din speciile *Penicillium* și *Aspergillus*. Drept substrat se folosește zaharoză, zahăr invertit sau melasă.

Acidul citric este un intermediar într-un proces biologic important de degradare oxidativă a hidraților de carbon, avînd loc în toate celulele vii care respiră, numit „ciclul acidului citric".

Sintezele acidului citric sînt interesante pentru confirmarea structurii admise. Una dintre ele constă în transformarea dicloracetonei simetrice, cu acid cianhidric, în cianhidrina respectivă, saponificarea acesteia în hidroxi-acidul halogenat și condensarea celui din urmă cu cianură de potasiu:



O altă sinteză pornește de la esterul metilic al acidului aceton-dicarboxilic (R = CH_3):

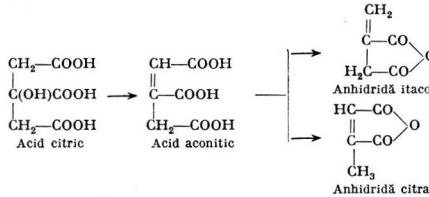


Acidul citric formează cristale mari, transparente, ușor solubile în apă, avînd o moleculă de apă de cristalizare (p.t. circa 100°). Prin încălzire pe la 80° pierde apa de cristalizare și are, în stare anhidră, p.t. 153°.

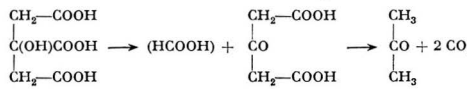
După cum s-a spus mai sus, acidul citric este un acid tricarboxilic. Sarea lui de calciu este mai greu solubilă în apă la cald decît la rece: ea se precipită la fierberea soluției și se redizolvă la răcire.

Prin încălzirea acidului citric pe la 175° se produce întîi eliminarea unei molecule de apă și se formează *acidul aconitic*. Această reacție a servit și

la stabilirea structurii, căci acidul aconitic, tricarboxilic nesaturat, se transformă, prin hidrogenare cu amalgam de sodiu, în acidul tricarbalilic, a cărui structură se cunoaşte prin sinteză (vol. I). Prin distilarea uscată a acidului citric se formează anhidrida acidului itaconic şi a acidului citraconic (acid metilmaleic):



Cu acidul sulfuric concentrat, acidul citric dă o reacţie caracteristică a α-hidroxi-acizilor, anume elimină acid formic (oxid de carbon şi apă, v. p. 105) şi trece în *acidul aceton-dicarboxilic*, un acid β-cetonic dicarboxilic, uşor de obţinut pe această cale. Un tratament mai energic duce la acetonă:



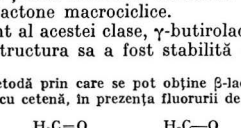
Acidul citric serveşte, ca şi acidul tartric, în industria alimentară şi în vopsitorie.

Lactone

Lactonele sînt esteri intramoleculari, ciclici, ai hidroxi-acizilor. Cele mai stabile sînt lactonele cu cicluri de cinci şi de şase atomi (γ- şi δ-lactonele). β-Lactonele arată semne vădite de tensiune în ciclu. α-Lactone au fost obţinute abia în timpul din urmă şi sînt extrem de nestabile. Au fost găsite în natură şi obţinute prin sinteză lactone macrociclice.

Primul reprezentant al acestei clase, γ-butirolactona, a fost descoperit de A. M. Zaiţev (1873); structura sa a fost stabilită de E. Erlenmeyer (1880).

β-Lactone. Singura metodă prin care se pot obţine β-lactone relativ uşor este reacţia dintre aldehide sau cetone, cu cetenă, în prezenţa fluorurii de bor (Hagemeyer, 1949):

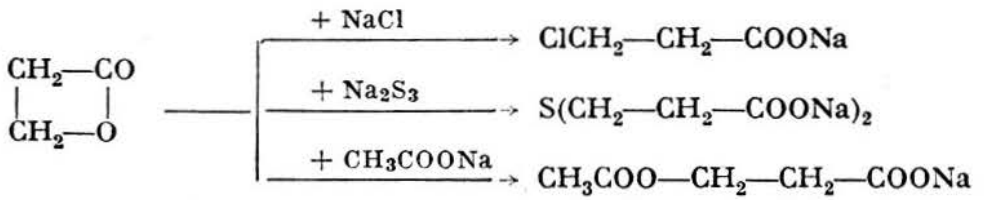


β-*Propiolactona* (p.t. −31°; p.f. 51°/10 mm) este o substanță extrem de reactivă. În prezență de acizi sau baze se polimerizează dînd un poliester de forma:

$$R—CO—(—O—CH_2—CH_2—CO—)_n—O—CH_2—CH_2—COOH$$

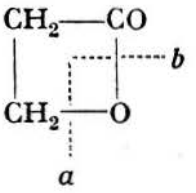
(în care R este $CH_2=CH—$ sau $HOCH_2CH_2—$)

β-Propiolactona reacționează cu cloruri, sulfuri, acetați etc., în soluție apoasă, dînd acizi propionici substituiți în poziția β:

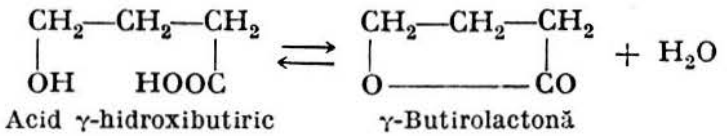


Cu metanol, în soluție acidă, β-propiolactona dă un eter, $CH_3—O—CH_2—CH_2—COOH$, iar în soluție bazică un ester, $HOCH_2—CH_2—COOCH_3$. Hidroliza cu apă, atît în soluție acidă, cît și bazică, duce la acid hidracrilic, $HOCH_2—CH_2—COOH$.

Studiul cinetic a arătat că hidroliza cu apă (reactant H_2O) și reacțiile cu anioni (Cl^-, CH_3COO^-) sînt reacții bimoleculare cu rupere alchil-oxigen (linia punctată *a*, în formula de mai jos). Hidroliza bazică (cu ionii HO^- sau CH_3O^-) este o reacție bimoleculară cu rupere acil-oxigen (linia *b*), iar hidroliza acidă (reactant H^+) este o reacție unimoleculară cu rupere acil-oxigen:



γ- și δ-Lactone. *Metode de preparare.* 1. γ-Hidroxi-acizii au o mare tendință de a forma lactone, prin eliminare intramoleculară de apă:



Acid γ-hidroxibutiric — γ-Butirolactonă

Din cauza ușurinței cu care se produce această esterificare intramoleculară, γ-hidroxi-acizii nici nu se pot obține în stare liberă (firește afară de cazurile cînd lactonizarea este împiedicată din cauza structurii ciclice a acidului).

Echilibrul, formulat mai sus, este mult deplasat spre dreapta. Într-o soluție apoasă de 1% butirolactonă, la 25°, echilibrul se stabilește la circa 80% lactonă și 20% hidroxi-acid liber. La aceeași concentrație, în soluție apoasă, după stabilirea echilibrului, acetatul de etil este practic complet hidrolizat în acid și alcool.

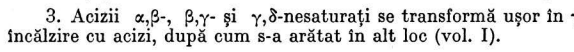
δ-Hidroxi-acizii formează, în mod asemănător, δ-lactone, ale căror cicluri de șase atomi sînt, de asemenea, lipsite de tensiune. Totuși δ-lactonele au o tendință mult mai pronunțată de a-și desface ciclul: tratate cu o cantitate mică de apă, ele capătă reacție acidă, datorită formării hidroxi-acidului liber.

În soluție apoasă diluată, la 25°, acidul δ-hidroxivalerianic liber este în echilibru în proporție de 90% cu 10% lactonă.

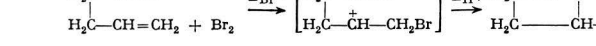
2. Acizii γ- și δ-halogenați dau, prin hidroliză bazică, lactonele respective. De asemenea se obțin γ-lactone, prin distilarea acizilor γ-halogenați și δ-lactone, prin distilarea sărurilor de sodiu ale acizilor δ-halogenați.

3. Acizii α,β-, β,γ- și γ,δ-nesaturați se transformă ușor în γ-lactone, la încălzire cu acizi, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I).

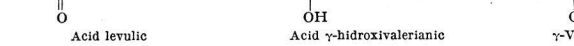
Acizii γ,δ-nesaturați trec, prin tratare cu brom în dizolvanți polari, în γ-lactone halogenate, de exemplu:



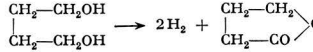
4. Acizii γ- și δ-cetonici se transformă în lactone prin hidrogenare cu amalgam de sodiu și apă, sau cu sodiu și etanol:



5. Tratate la fel, clorurile acide și anhidridele acizilor dicarboxilici trec, de asemenea, în lactone:

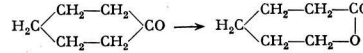


6. 1,4-Butandiolul, dehidrogenat în fază de vapori peste un catalizator de cupru-crom, la 240°, trece în γ-butirolactonă:

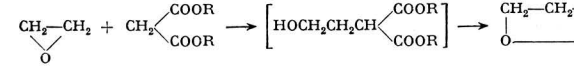


La fel, din 1,4-pentandiol, se obține γ-valerolactonă.

7. Multe cetone ciclice se transformă prin oxidare cu peracizi, de exemplu cu acid peracetic, în lactone (reacția Baeyer-Villiger, 1899; vol. I):



8. Prin condensarea esterului malonic sodat cu oxid de etilenă se formează un hidroxi-ester, ce trece ușor, prin hidroliză, într-o lactonă-ester:

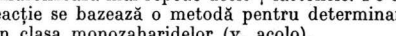


Proprietăți. Lactonele inferioare sînt lichide distilabile, ușor solubile în apă, alcool și eter. *Butirolactona*, p.f. 203—204° și 89°/12 mm. *γ-Valerolactona* p.f. 205—206°. *δ-Valerolactona*, p.f. 218—220° și 88°/4 mm.

În soluție apoasă, inelul lactonic se hidrolizează parțial, formînd hidroxiacidul, pînă la atingerea unui echilibru, după cum s-a arătat mai sus. Poziția echilibrului depinde, într-o mare măsură, de gradul de ramificare al catenei. δ-Lactonele se hidrolizează mai repede decît γ-lactonele. Pe această diferență de viteză de reacție se bazează o metodă pentru determinarea mărimii inelului lactonic în clasa monozaharidelor (v. acolo).

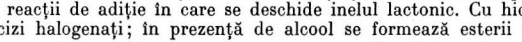
Lactonele se dizolvă ușor în hidroxizi alcalini, dînd naștere sărurilor hidroxi-acizilor respectivi. La acidulare și slabă încălzire se formează din nou lactonele; acestea pot fi separate, din soluția apoasă astfel obținută, prin saturare cu carbonat de sodiu.

În afară de aceste reacții de hidroliză, γ- și δ-lactonele iau parte la o serie de reacții de adiție în care se deschide inelul lactonic. Cu hidracizi se obțin acizi halogenați; în prezență de alcool se formează esterii acestora:



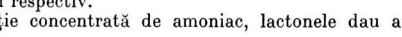
Prin tratarea unei γ-lactone cu etanol și acid sulfuric se formează esterul hidroxi-acidului respectiv.

Cu o soluție concentrată de amoniac, lactonele dau amidele hidroxiacizilor:

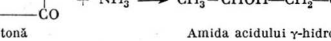


Aminele primare reacționează în mod similar, iar la temperatură ridicată, în prezență de clorură de zinc, dau lactame. Cu hidrazină și cu fenilhidrazină, lactonele trec în hidrazidele și fenilhidrazidele hidroxi-acizilor.

Prin încălzire la temperatură mai ridicată, cu cianură de potasiu solidă, lactonele dau cian-acizi:

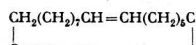


Lactone macrociclice. Au fost obținute sintetic lactonele ω-hidroxi-acizilor, cu 9—17 atomi de carbon în moleculă:

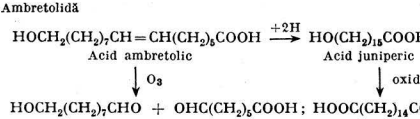


Unele dintre aceste lactone superioare se găsesc în natură. Astfel din uleiul de rădăcină de anghelică *(Angelica anchangelica)* s-a separat *lactona acidului 15-hidroxipentadecanoic*, iar în ceara coniferului cetena-de-negi *(Juniperus sabina)* s-a găsit *lactona acidului 16-hidroxipalmitic* (acidul juniperic). Din semințele unei plante crescînd în India (Hibiscus abelmoschus)

(„semințe de musc") se izolează o lactonă nesaturată, *ambretolida*, a cărei structură a fost stabilită prin următoarele reacții, ușor de înțeles (M. Kerschbaum):

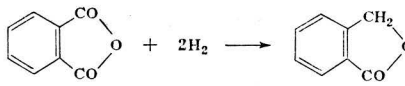


Ambretolidă



Aceste lactone superioare cu cicluri mari, fără tensiune, sînt stabile. Ele au miros de mosc, mult asemănător cu al cetonelor macrociclice din moscul natural (vol. I) și de aceea se utilizează în parfumerie. Lactona acidului 15-hidroxipentadecanoic se prepară și sintetic și se utilizează sub numele de *exaltolidă*.

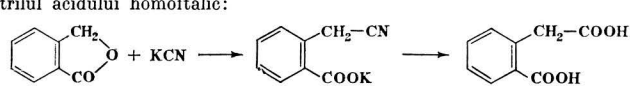
Ftalide. Lactona acidului *o*-hidroximetil-benzoic sau *ftalida* se obține prin reducerea anhidridei ftalice cu zinc și acid acetic sau catalitic, cu hidrogen peste nichel:



Anhidridă ftalică — Ftalidă

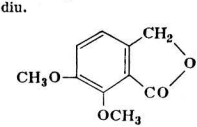
Formarea ftalidei din acid ftalaldehidic, prin reacție Cannizzaro, a fost descrisă în alt loc (p. 101). Acidul *o*-hidroximetil-benzoic, ca toți γ-hidroxiacizii, nu poate exista liber, ci numai sub formă de săruri.

Ftalida (cristale incolore, cu p.t. 74°) se comportă în toate privințele ca o γ-lactonă. Astfel prin topire cu cianură de potasiu, la 190°, ea trece în nitrilul acidului homoftalic:



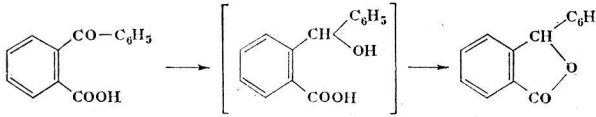
Ftalidă — Acid homoftalic

5,6-*Dimetoxi-ftalida* sau *meconina* (de la mykon = mac) se găsește în opiu și se formează din alcaloidul narcotina, prin fierbere cu apă. Meconina ia naștere și din acidul opianic (p. 110) prin reducere cu amalgam de sodiu.



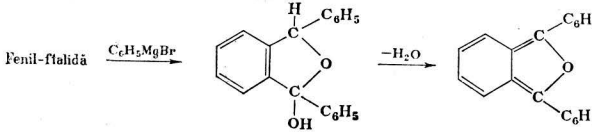
Meconină

Fenil-ftalida (p.t. 115°) se obține din acidul benzofenon-*orto*-carboxilic, prin reducere cu zinc și acid acetic:



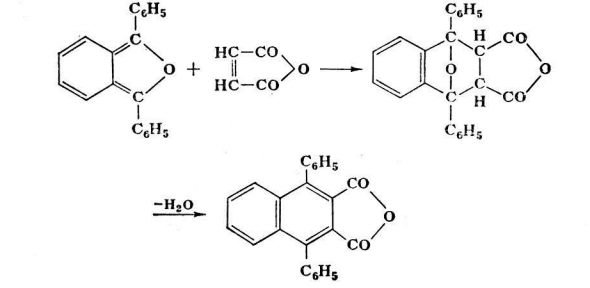
Fenil-ftalida este transformată de pentaclorura de fosfor în antrachinonă.

Fenil-ftalida se comportă, față de bromura de fenil-magneziu, ca o cetonă, dînd un produs de adiție. Prin tratarea acestuia cu acizi, el pierde o moleculă de apă și trece într-un compus verzui, cu structură *orto*-chinoidă, *difenilizobenzofuranul:*



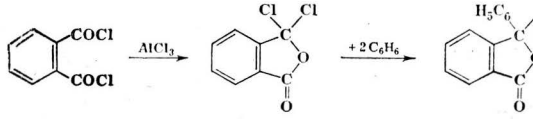
Difenilizobenzofuran

În sprijinul acestei structuri neobișnuite pledează și faptul că sistemul conjugat al inelului furanic este capabil să dea adiții *dien*, de ex., cu anhidridă maleică. Produsul obținut elimină apă, cînd este tratat cu o soluție de acid clorhidric în acid acetic, și dă anhidrida acidului 1,4-difenilnaftalin-2,3-dicarboxilic:



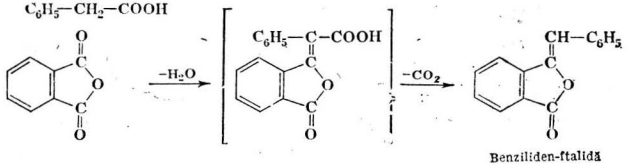
Difenil-ftalida (p.t. 115°) se obține prin condensarea clorurii de ftalil, cu benzen, în prezența clorurii de aluminiu. Sub acțiunea acestui catalizator,

clorura de ftalil se izomerizează trecînd într-o formă ciclică (vol. I) şi apoi se condensează normal:



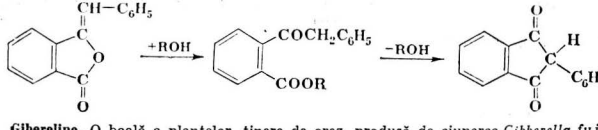
Difenil-ftalida, lactona acidului trifenilmetanol-*orto*-carboxilic, este substanţa de bază a unei clase însemnate de coloranţi, *ftaleinele* (v. acolo).

Benziliden-ftalida se obţine prin condensarea anhidridei ftalice (care se comportă în această reacţie ca o cetonă) cu acid fenilacetic, în prezenţă de acetat de sodiu anhidru:



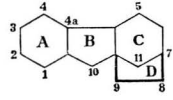
Benziliden-ftalidă

Tratată cu etoxid de sodiu, substanţa aceasta suferă o transpoziţie intramoleculară trecînd în 2-fenilindandionă-(1,3). Mecanismul comportă o deschidere a ciclului şi o condensare de ester intramoleculară:

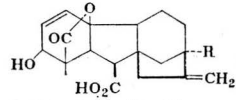


Gibereline. O boală a plantelor tinere de orez, produsă de ciuperca *Gibberella fujikuroi* este provocată şi de filtratul, liber de celule, al acestei ciuperci (Kurosawa, 1926). Din acest filtrat a fost izolată o substanţă cristalizată care a fost numită *giberelina A*. Alte gibereline, în total vreo 10, au fost izolate mai tîrziu din plante superioare ca fasolea, dovleacul etc.

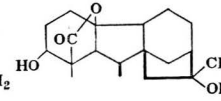
Diferitele gibereline au în comun scheletul hidrocarbonat I, două grupe carboxil în poziţiile 1 şi 10, prima fiind lactonizată cu un hidroxil terţiar din poziţia 4a. Giberelinele diferă între ele prin prezenţa unor grupe hidroxil suplimentare, în diferite poziţii. Unele gibereline conţin şi una sau două duble legături. Se redau aici structurile unor gibereline tipice:



I



II. Giberelină A_7 (R = H)
III. Acid giberelic (R = OH)
IV. Giberelină A_6 (R = OH; 2,3-epoxi; fără C=C în inelul A)



V. Giberelină A_2

Giberelinele sînt hormoni vegetali care influenţează puternic creşterea şi în general dezvoltarea plantelor, dar într-un mod puţin diferit de auxine. Au aplicaţii în agricultură.

Epoxi-acizi (Acizi glicidici)

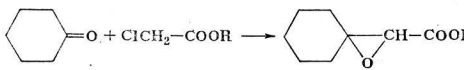
Vom trata aici numai α,β-epoxi-acizii, numiţi şi acizi glicidici. Aceştia se obţin din clorhidrinele acizilor α,β-nesaturaţi, prin tratare cu hidroxizi alcalini. Astfel, din acid cinamic şi acid hipocloros se formează acidul α-clor-β-hidroxi-β-fenilpropionic, care dă cu hidroxidul de sodiu *acidul fenilglicidic*:

$$C_6H_5-CH=CH-COOH + HOCl \longrightarrow C_6H_5-CH(OH)-CHCl-COOH$$

$$\xrightarrow{-HCl} C_6H_5-\underset{\diagdown\,O\,\diagup}{CH-CH}-COOH$$

O altă metodă pentru obţinerea esterilor acizilor glicidici este condensarea aldehidelor sau cetonelor cu esterii acizilor halogenaţi, cum este esterul cloracetic, în prezenţa amidurii de sodiu (Darzens; Claisen):

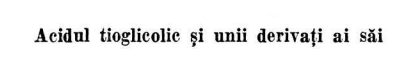
$$C_6H_5-CHO + ClCH_2-COOR \xrightarrow{-HCl} C_6H_5-\underset{\diagdown\,O\,\diagup}{CH-CH}-COOR$$



Acizii glicidici (izomeri cu acizii cetonici cu acelaşi schelet hidrocarbonat) sînt substanţe relativ stabile la temperatura camerei, solubile în apă, etanol şi eter.

La încălzire, acizii glicidici se decarboxilează, izomerizîndu-se totodată şi dau aldehide. Reacţia aceasta are loc şi la hidroliza esterilor acizilor glicidici, cu acid sulfuric diluat (sinteza aldehidelor după Darzens):

$$C_6H_5-\underset{\diagdown\,O\,\diagup}{CH-CH}-COOH \longrightarrow C_6H_5-CH_2-CHO + CO_2$$



Prin hidrogenarea esterilor acizilor glicidici, cu sodiu şi etanol, se obţin glicoli.

Acidul tioglicolic şi unii derivaţi ai săi

Grupa *tiol*, SH, poate fi introdusă în molecule de acizi carboxilici lăsînd să reacţioneze acizi halogenaţi (neutralizaţi în prealabil) cu o hidrosulfură alcalină:

$$KSH + ClCH_2-COOH \longrightarrow \underset{\text{Acid tioglicolic}}{HSCH_2-COOH}$$

sau prin tratarea lor cu xantogenați (vol. I), urmată de hidroliză ($R = C_2H_5$):

$$ROCS{-}SK + ClCH_2COOK \longrightarrow ROCS{-}SCH_2COOK \xrightarrow{H_2O} HSCH_2COOK + COS + ROH$$

În reacțiile acizilor halogenați (neutralizați) cu sulfuri alcaline se obțin *sulfuro-acizi*, ca de ex. *acidul tiodiglicolic*:

$$Na_2S + 2\,BrCH_2COOK \longrightarrow S(CH_2COOK)_2$$

Tioeterii proveniți din acizii tiol-carboxilici iau naștere în reacția dintre mercaptide și acizi halogenați, de exemplu:

$$CH_3SNa + ClCH_2COOH \longrightarrow CH_3{-}S{-}CH_2{-}COOH$$

Deosebit de ușor se obțin β-tiol-acizii, prin adiția unui mercaptan la un acid α, β-nesaturat, cu urme de peroxizi ca promotori (v. adiția similară a acidului bromhidric la olefine, vol. I):

$$RSH + CH_2{=}CH{-}COOH \longrightarrow RS{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

Acizii tiol-carboxilici inferiori sînt lichide urît mirositoare, miscibile cu apa, etanolul și eterul, în orice proporție.

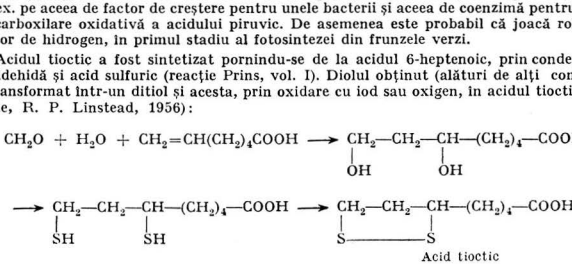
Acidul tioglicolic, $HSCH_2{-}COOH$, (p. f. 123°/29 mm) se colorează albastru-indigo cu clorura ferică.

Grupa tiol prezintă reacțiile caracteristice ale acestei grupe. Ea este slab acidă așa că acizii tiol-carboxilici se comportă uneori ca acizi bibazici, de ex. formează o sare de bariu $[SCH_2COO]Ba$. De asemenea formează compuși cu mercur caracteristici ai mercaptanilor, de ex. $Hg(SCH_2COOH)_2$. Cu aldehidele și cetonele se condensează dînd mercaptoli și mercaptali.

Ca mulți alți compuși conținînd grupe tiol, acizii tiol-carboxilici se oxidează ușor dînd disulfuri, $(S{-}CHR{-}COOH)_2$, care prin reducere regenerează acidul tiol-carboxilic inițial. Prin oxidare mai puternică se formează *acizi sulfo-carboxilici*, cum este de ex. *acidul sulfo-acetic*, HO_3SCH_2COOH (p.t. 84—86°). Acest acid se decarboxilează pe la 250°, iar în prezența acizilor tari la 190° (în timp ce acidul malonic se decarboxilează pe la 130°).

Acidul tioctic (*acid lipoic*) este o disulfură ciclică cu formula de mai jos; a fost izolat întîi din ficat (1951), dovedindu-se mai tîrziu că îndeplinește multe funcții biologice importante, ca de ex. pe aceea de factor de creștere pentru unele bacterii și aceea de coenzimă pentru reacția de decarboxilare oxidativă a acidului piruvic. De asemenea este probabil că joacă rolul unui acceptor de hidrogen, în primul stadiu al fotosintezei din frunzele verzi.

Acidul tioctic a fost sintetizat pornindu-se de la acidul 6-heptenoic, prin condensare cu formaldehidă și acid sulfuric (reacție Prins, vol. I). Diolul obținut (alături de alți compuși) a fost transformat într-un ditiol și acesta, prin oxidare cu iod sau oxigen, în acidul tioctic (E. A. Braude, R. P. Linstead, 1956):



STEREOCHIMIA (PARTEA A II-A)

Principiile generale ale stereochimiei au fost expuse anterior (vol. I); prezentul capitol tratează despre unele metode generale ale stereochimiei şi în special despre relaţiile dintre reactivitatea şi configuraţiile, respectiv conformaţiile moleculelor organice.

A. Racemici

Formele racemice sau, mai scurt, *racemicii* (simbol ±) sînt amestecuri în părţi egale ale celor doi izomeri optici sau *enantiomeri*, cel *dextrogir* (+) şi cel *levogir* (−), ai unei substanţe. În timp ce activitatea optică este o proprietate a moleculelor fiecărui enantiomer, lipsa de activitate optică a racemicului este un efect de compensare statistic.

În stare gazoasă, în stare lichidă şi în soluţie, racemicii sînt amestecuri ideale sau aproape ideale. Cu alte cuvinte, influenţele reciproce între moleculele celor doi enantiomeri (prin legături van der Waals, legături de hidrogen, atracţii dipol-dipol etc.) sînt de aceeaşi natură ca între moleculele aceluiaşi enantiomer. De aceea proprietăţile fizice ale racemicilor *în stare fluidă* (de ex. punctul de fierbere şi indicele de refracţie), la fel şi proprietăţile chimice, nu diferă de ale enantiomerilor puri (se ştie că singura proprietate prin care se deosebesc enantiomerii unei substanţe este sensul puterii rotatorii). Racemicii *în stare solidă* au însă uneori proprietăţi deosebite de ale enantiomerilor componenţi. Deosebirile se datoresc forţelor care unesc moleculele (sau ionii) în reţeaua cristalină, iar acestea depind de natura substanţei, de geometria şi simetria moleculelor şi de tipul reţelei.

Se disting trei feluri de racemici solizi, deosebiţi prin natura reţelelor cristaline.

a. Amestecuri racemice sau *conglomerate.* Unii enantiomeri manifestă, la cristalizare, afinitate mai mare pentru moleculele proprii decît pentru moleculele celuilalt enantiomer. La cristalizarea racemicului, fiecare enantiomer cristalizează deci separat; rezultă un amestec de cristale individuale ale enantiomerilor, un aşa-numit amestec racemic sau un conglomerat.

b. Compuşi racemici sau *racemaţi.* Mai frecvent este cazul cînd moleculele unui enantiomer au afinitate mai mare pentru moleculele celuilalt enantiomer, aşa că se asociază cu acestea, la cristalizare, în proporţii definite. Iau astfel naştere adevăraţi compuşi chimici sau racemaţi, existînd însă numai în stare solidă.

c. Soluţii solide. În sfîrşit, cînd moleculele celor doi enantiomeri nu au nici o afinitate unele pentru altele, ele se distribuie la întîmplare în reţeaua cristalină.

Un mijloc pentru a distinge aceste trei tipuri de racemici cristalizaţi constă în a prepara amestecuri, în diferite proporţii, de racemic cu unul din enantiomeri şi de a le determina punctele

de topire. Curbele punctelor de topire fiind simetrice (fig. 2—6), este suficient să se facă amestecuri de racemic cu unul singur dintre enantiomeri și să se determine astfel numai jumătate din curbă.

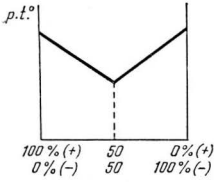


Fig. 2. Amestec racemic.

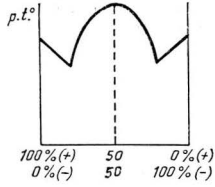


Fig. 3. Compus racemic.

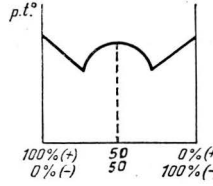


Fig. 4. Compus racemic.

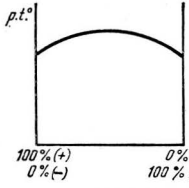


Fig. 5. Soluție solidă cu maxim.

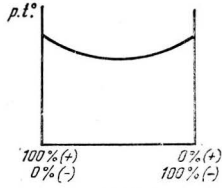


Fig. 6. Soluție solidă cu minim.

Așa-numitele amestecuri racemice solide dau curbe solid-lichid cu un singur eutectic. Compoziția eutecticului corespunde compoziției racemicului (50 % din fiecare enantiomer) (fig. 2). Compușii racemici prezintă curbe cu două eutectice; punctul de topire al compusului racemic (50 %) este fie mai înalt, fie mai scăzut decît al enantiomerilor (fig. 3 și 4). Soluțiile solide prezintă curbe continue, ce redau abaterile obișnuite de la comportarea de amestec ideal (fig. 5 și 6).

Un exemplu de amestec racemic este (±)-tartratul de sodiu și amoniu descris mai departe, iar un exemplu de compus racemic îl constituie acidul (±)-tartric, primul racemic cunoscut. Punctul de topire al acestui acid, 206°, este mai înalt decît al enantiomerilor, 170° (fig. 3). Compușii racemici se mai deosebesc de enantiomerii lor și prin spectrele de raze X în pulbere, prin spectrele în infraroșu în stare solidă și prin solubilități; în schimb proprietățile racemicilor determinate în soluție, ca de exemplu conductibilitatea electrică sau constanta dielectrică, sînt identice cu ale enantiomerilor puri, după cum s-a mai spus.

Separarea racemicilor în enatiomeri. Metodele obișnuite pentru separarea substanțelor organice nu pot fi folosite pentru separarea (scindarea) unui racemic în enantiomeri, deoarece aceștia au, după cum se știe, proprietăți fizice și chimice identice. Sînt trei metode pentru scindarea racemicilor, toate trei descoperite de Pasteur, dar mult variate și perfecționate de atunci.

1. *Separarea mecanică a cristalelor enantiomerilor.* Metoda aceasta este aplicabilă numai la amestecurile racemice (conglomerate). Se cunosc puține substanțe care corespund condițiilor cerute (numai vreo cinci). Una din ele este (±)-tartratul de sodiu și amoniu, obținut din acidul tartric racemic, izomerul care apare, în proporție mică, alături de acidul (+)-tartric, în vin. Prin evaporarea lentă a soluției apoase a acestui compus, la temperaturi mai joase decît 27°, se depun cristale individuale ale (+)-tartratului și (−)-tartratului, cu patru molecule apă de cristalizare (fig. 7). Peste 27° se depun cristale ale racemicului (cu 1 mol H_2O). Cristalele enantiomerilor se caracterizează prin fețe hemiedrice vizibile cu ochiul liber sau cu o lupă. Datorită acestora pot fi separate manual, cu ajutorul unei pensete (Louis Pasteur, 1848).

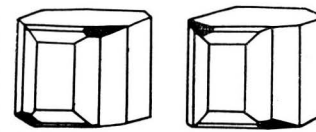


Fig. 7. Cristalele (+) și (−)-tartraților micști de sodiu și amoniu.

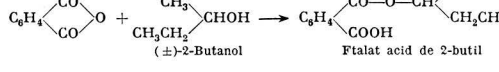
2. *Separarea racemicilor prin transformare în diastereoizomeri.* În reacția unui racemic cu un compus optic activ, se formează doi *diastereoizomeri* (v. definiția, vol. I). Spre deosebire de enantiomeri, diastereoizomerii nu au proprietăți fizice identice și deci ei pot fi separați prin metodele obișnuite. Astfel, un acid racemic formează cu o bază optic activă două săruri diastereoizomere:

$$\underset{\text{racemic}}{[(+)\text{-Acid, } (-)\text{-Acid}]} + 2(-)\text{-Bază} \longrightarrow \underset{\text{diastereoizomeri}}{[(+)\text{-Acid, } (-)\text{-Bază}] + [(-)\text{-Acid, } (-)\text{-Bază}]}$$

Diastereoizomerii de acest fel au de obicei solubilități diferite și pot fi separați prin cristalizare fracționată din dizolvanți adecvați. Din sărurile diastereoizomere, astfel izolate, se regenerează acizii enantiomeri prin tratare cu un acid tare. Metoda a fost aplicată întîi la acidul (±)-tartric, folosindu-se o bază optic activă vegetală, (+)-cinconina. Se precipită întîi (−)-tartratul de cinconină, mai greu solubil (Pasteur, 1852). În natură se găsesc multe baze optic active (alcaloizi), ce pot servi la scindarea acizilor racemici, de ex. chinina, stricnina și brucina (toate trei levogire). Pentru scindarea bazelor racemice se utilizează acizi optic activi, de ex. acizii (+)-tartric, (−)-malic, (+)-camforsulfonic, (+)-bromcamforsulfonic etc. În fiecare caz particular trebuie să se stabilească, prin încercări preliminare, baza respectiv acidul și dizolvantul cei mai potriviți. Cristalizarea fracționată se repetă de obicei de mai multe ori, pentru a obține enantiomerii optic puri.

Cînd racemicul nu este nici acid nici bazic, se poate folosi uneori un derivat funcțional al său, acid sau bazic. Astfel alcoolii racemici dau cu anhidrida ftalică esteri acizi, care pot fi scindați prin formare de săruri cu baze

optic active, de ex. în cazul (±)-2-butanolului și a (±)-2-octanolului, cu brucină:



Alcoolii racemici pot fi de asemenea transformați în esteri diastereoizomeri, prin esterificare cu un acid optic activ, iar amestecul celor doi esteri poate fi separat prin distilare pe coloane de mare eficacitate. Aldehidele sau cetonele racemice pot fi transformate în semicarbazone prin tratare cu un derivat de semicarbazidă cum este următorul:

$$p\text{-}HO_2C—C_6H_4—NHCONHNH_2$$

Semicarbazonele obținute, fiind acide, sînt scindate cu baze optic active.

Mai menționăm scindarea racemicilor prin *cromatografie* pe o coloană de material absorbant optic activ, cum este de exemplu lactoza (o dizaharidă; v. acolo). Deși prin metoda aceasta nu se realizează separări complete, ea poate servi pentru a deosebi repede un racemic de o formă *mezo*. Dacă soluția unei substanțe optic inactivă devine optic activă după trecerea printr-o asemenea coloană, substanța era un racemic.

3. *Scindarea racemicilor prin reacții biochimice.* Mucegaiurile, bacteriile și drojdiile, crescute pe medii conținînd racemici, transformă (metabolizează) de obicei numai unul din enantiomeri, lăsînd pe celălalt neschimbat, în soluție. Un mucegai, *Penicillium glaucum*, crescut într-o soluție ce conține (±)-tartrat de amoniu, consumă numai (+)-tartratul, lăsînd izomerul levogir neatacat (Pasteur, 1851). Acest mucegai metabolizează, în mod similar, acizii (—)-lactic, (—)-gliceric și (—)-mandelic, iar dintre amino-acizi, (+)-alanina, (—)-leucina și acidul (—)-asparagic, adică acele forme care apar în mod normal în natură, lăsînd formele „nenaturale" neatinse. Animalele superioare metabolizează, în mod similar, numai unul din enantiomeri.

Metoda de separare biochimică se bazează pe o reacție de distrugere asimetrică, adică pe transformarea chimică selectivă a unuia din enantiomeri. Această metodă este aplicabilă firește numai atunci cînd se poate renunța la unul din enantiomeri. Metoda scindării prin diastereoizomeri rămîne cea mai valoroasă în lucrări sintetice.

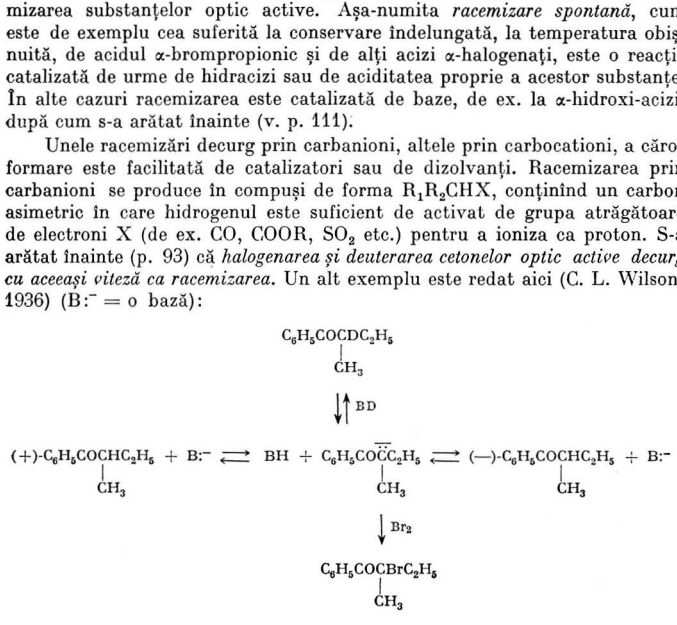
4. Este posibilă separarea de enantiomeri cu ajutorul unor substanțe optic active care, fără a fi compuse din molecule asimetrice, datoresc activitatea optică asimetriei cristalelor lor. Astfel pulberea de cuarț optic activ absoarbe mai mult unul din enantiomeri decît pe celălalt. Ureea are proprietatea de a încorpora la cristalizare molecule liniare, în proporție nestoechiometrică dînd compuși interstițiali (v. vol. I). Moleculele străine sînt incluse în cristalul

de uree, în canale cu formă de burghiu, avînd fie răsucire de dreapta, fie de stînga, după hazardul primului germene cristalin ce îa naștere la cristalizare (sau este introdus intenționat în soluția suprasaturată). Ureea de dreapta include (+)-2-cloroctanul și cea de stînga enantiomerul acestuia.

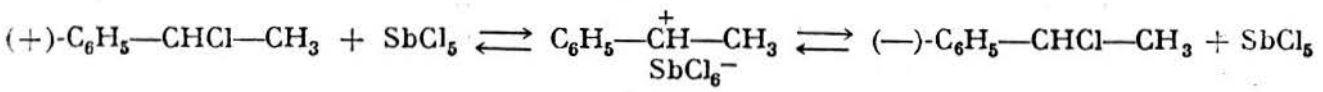
Racemizarea. În toate sintezele ce pornesc de la reactanți optic inactivi se formează racemici (v. p. 138), dar pot lua naștere racemici și din substanțe optic active, prin pierderea activității optice *(racemizare)*. Procesul constă în aceea că un enantiomer se transformă reversibil în celălalt, pînă la echilibru.

Se credea înainte că orice substanță optic activă, încălzită la o temperatură suficient de înaltă, se racemizează. Unele substanțe optic active suportă însă temperaturi foarte ridicate. Astfel (+)-3-metilhexanul și (—)-2-butanolul încălzite la 600° nu pierd activitatea optică, deși se descompun parțial. Gudroanele de cărbuni conțin substanțe optic active, iar unele componente ale petrolului își conservă activitatea optică timp de epoci geologice întregi. De aceea este foarte probabil că temperatura înaltă singură nu produce racemizarea substanțelor optic active. Așa-numita *racemizare spontană*, cum este de exemplu cea suferită la conservare îndelungată, la temperatura obișnuită, de acidul α-brompropionic și de alți acizi α-halogenați, este o reacție catalizată de urme de hidracizi sau de aciditatea proprie a acestor substanțe. În alte cazuri racemizarea este catalizată de baze, de ex. la α-hidroxi-acizi, după cum s-a arătat înainte (v. p. 111).

Unele racemizări decurg prin carbanioni, altele prin carbocationi, a căror formare este facilitată de catalizatori sau de dizolvanți. Racemizarea prin carbanioni se produce în compuși de forma R_1R_2CHX, conținînd un carbon asimetric în care hidrogenul este suficient de activat de grupa atrăgătoare de electroni X (de ex. CO, COOR, SO_2 etc.) pentru a ioniza ca proton. S-a arătat înainte (p. 93) că *halogenarea și deuterarea cetonelor optic active decurg cu aceeași viteză ca racemizarea*. Un alt exemplu este redat aici (C. L. Wilson, 1936) ($B:^- = o$ bază):

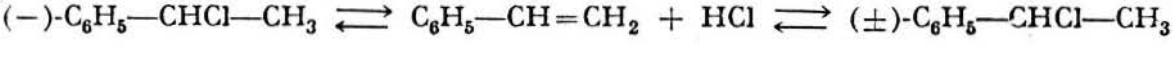


În mod similar se produce racemizare prin ionizarea unuia din substituenții atomului de carbon asimetric, de exemplu a unui atom de halogen sub acțiunea unui agent complexant, într-un dizolvant nepolar. Carbocationul ce ia naștere intermediar tinde să adopte structură plană, de ex.:

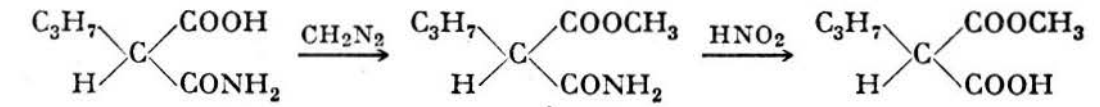


Despre alte racemizări prin carbocationi v. p. 145.

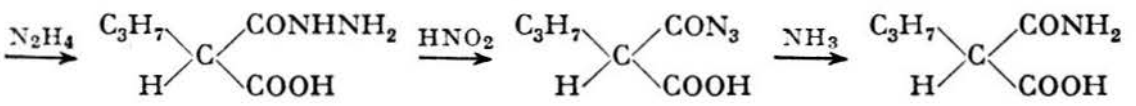
În soluție de bioxid de sulf lichid sau în acid formic reacția ia un curs diferit, prin stabilirea unui echilibru între alchenă și hidracid:



În toate aceste reacții, conform teoriei stereochimice clasice, *racemizarea se datorește schimbării locului între doi substituenți la atomul de carbon asimetric.* Acest fapt a fost dovedit realizîndu-se o schimbare a locului a doi substituenți ai carbonului asimetric fără ruperea vreunei legături la acest carbon, printr-o succesiune de reacții cum este următoarea (E. Fischer, 1914):

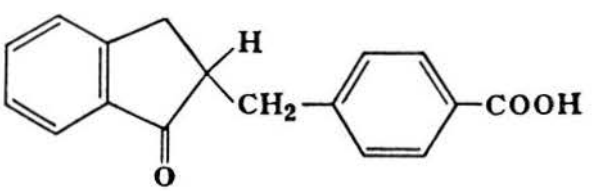


$[\alpha]_D^{20} = +45°$ (+) (−)



(−) (−) $[\alpha]_D^{20} = -44{,}5°$

Transformare asimetrică. La încercarea de a scinda 2-(*p*-carboxibenzil)-indanona racemică, prin tratare cu un mol de brucină în acetonă, se depune aproape cantitativ numai sarea de brucină a enantiomerului dextrogir (H. Leuchs, 1921):



Comportarea aceasta se explică prin racemizarea ușoară a substanței și prin faptul că sarea enantiomerului dextrogir este mai greu solubilă decît a enantiomerului levogir și deci cristalizează prima din soluție. Pentru restabilirea echilibrului, o parte din enantiomerul levogir se transformă în cel dextrogir (se racemizează) și acesta se precipită pînă la transformare aproape completă. Racemizarea are loc prin ionizarea hidrogenului de la carbonul asimetric sub influența bazei (brucinei). Prin acidularea sării de brucină a enantiomerului dextrogir se pune în libertate acidul dextrogir liber, optic activ, dar acesta se racemizează apoi spontan, repede.

B. Configurații relative și absolute

Teoria stereochimică clasică prevede ce condiții geometrice trebuie să îndeplinească, sau, mai exact, ce simetrie trebuie să posede o moleculă pentru a exista în formă de izomeri optici; ea prevede de asemenea numărul izomerilor optici posibili. Ea nu indică însă care dintre formulele de configurație prevăzute revine fiecăruia din izomerii optici. Cu alte cuvinte, nu există legi sau reguli simple pentru a prevedea sensul în care rotește planul luminii polarizate, un compus cu o anumită configurație dată. În multe cazuri, substanțe cu configurație identică rotesc în sens opus. Astfel prin oxidarea alcoolului amilic levogir din fuzel (vol. I) se formează acid (+)-α-metilbutiric, iar prin oxidarea (+)-glicerinaldehidei se formează acid (−)-gliceric. Este sigur că oxidarea grupelor CH_2OH, respectiv CHO, din acești compuși, nu schimbă configurația atomului de carbon asimetric vecin, fiindcă acest atom nu ia parte la reacții. Chiar formarea unei sări poate schimba sensul rotației optice; sarea de sodiu a acidului (+)-lactic este levogiră deși are aceeași configurație ca acidul liber (v. un fenomen similar la acidul tartric, p. 111).

Configurații absolute. Analiza cristalografică obișnuită cu raze X nu permite să se deosebească configurația unui izomer optic de aceea a enantiomerului său. S-a putut însă determina configurația absolută a acidului (+)-tartric printr-o modificare ingenioasă a metodei, anume prin cercetarea (+)-tartratului mixt de sodiu și rubidiu. Difracția razelor X de către atomii de rubidiu este însoțită de o întârziere de fază care permite determinarea configurației întregii molecule (J. M. Bijvoet, 1951). S-a stabilit astfel că acidul (+)-tartric are o configurație absolută identică celei atribuite convențional, cu mult înainte, acestui compus (v. vol. I și mai departe). O dată cunoscută configurația absolută a acidului (+)-tartric, se poate ușor deduce și aceea a (+)-glicerinaldehidei, precum și configurațiile absolute ale unui mare număr de alte substanțe, acestea fiind corelate între ele prin metode ce vor fi expuse în cele ce urmează.

Metoda razelor X a mai fost folosită pentru stabilirea configurației absolute a unui amino-acid, (−)-izoleucina (Bijvoet, 1954) și a unui alcaloid, cu structură mai complicată (L. Marion, 1959).

Configurații relative. Cercetarea configurațiilor monozaharidelor a condus încă de timpuriu la stabilirea relațiilor ce există între acestea și configurația (+)-glucozei, fixată arbitrar (Emil Fischer, 1891). (Despre metodele folosite în aceste lucrări, v. „Monozaharidele".)

(+)-Glucoza posedă patru atomi de carbon asimetrici și are, prin urmare, o structură prea complicată pentru a servi ca standard pentru corelarea configurațiilor compușilor optic activi. De aceea s-a propus pentru acest scop *glicerinaldehida,* care conține un singur carbon asimetric (M. A. Rosanoff, 1906). S-a atribuit (+)-glicerinaldehidei aceea dintre cele două configurații posibile în care grupa OH apare în dreapta, atunci când tetraedrul este orientat cu grupa CHO în sus și grupa CH_2OH se găsește în spate (v. fig. 8);

(—)-glicerinaldehidei îi revine firește formula enantiomorfă (imaginea de oglindire). După cum s-a mai spus, aceste configurații convenționale s-au dovedit ulterior, din întîmplare, a fi identice cu configurațiile reale determinate prin metoda razelor X.

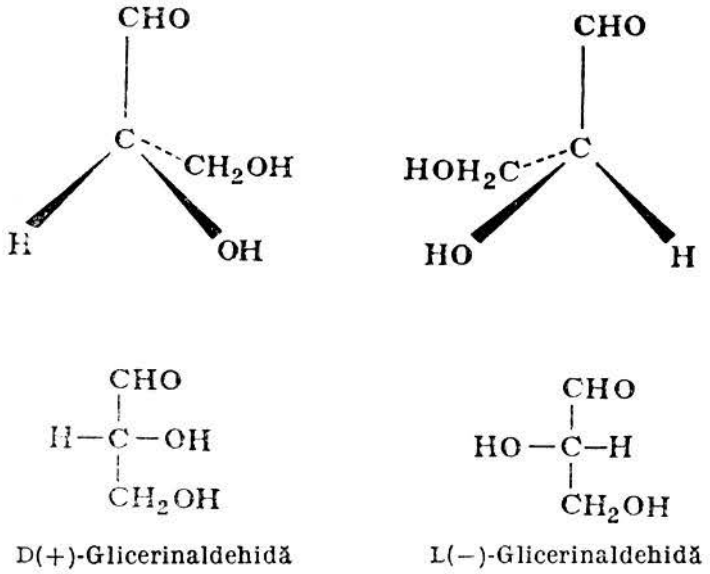


Fig. 8. Formulele de configurație și de proiecție ale celor două glicerinaldehide enantiomere.

Primele două formule de mai sus sînt *formule de configurație* care reproduc un model steric al moleculei. Sub ele sînt redate *formulele de proiecție* corespunzătoare, mai simple dar mai puțin precise. Formulele de configurație (sau mai exact modelele pe care aceste formule le reprezintă) pot suferi orice fel de mișcări de translație și rotație în spațiu fără să-și piardă individualitatea (fără ca modelele reprezentînd izomerii (+) și (—) să se suprapună). Dimpotrivă, dacă se rotește formula de proiecție a (—)-glicerinaldehidei cu 180° în jurul catenei de carbon (presupusă liniară) ea devine identică cu formula (+)-glicerinaldehidei.

Din aceste motive, utilizarea formulelor de proiecție obligă la respectarea anumitor convenții. Aceste formule nu trebuie rotite în afara planului hîrtiei. Dacă sînt scrise cu grupa cea mai oxidată (COOH, CHO sau CH_2OH) sus, atunci grupele H și OH trebuie imaginate proeminente, spre cititor (v. și vol. I, „Stereochimia I").

S-a semnalat mai sus lipsa unor relații simple între configurațiile moleculelor și sensul rotației. De aceea este necesar să se folosească la formularea substanțelor optic active două feluri de simboluri și anume: semnele (+) sau (—) pentru a arăta sensul rotației și literele D sau L, pentru a indica înrudirea sterică cu configurația (+)- sau (—)-glicerinaldehidei[1]. Literele D și L se folosesc, în special, pentru a defini configurația compușilor care conțin atomi de carbon asimetrici de tipul RR'CHX. Formula de proiecție se scrie cu catena principală R—C—R' verticală, în așa fel încît grupa cea mai oxidată, R, să apară sus. Izomerul cu configurație D corespunde formulei de proiecție în care substituentul X este scris la dreapta, iar cel cu configurație L formulei în care substituentul X se găsește la stînga. Substanțele optic active, cum sînt hidroxi-acizii, monozaharidele etc., s-au împărțit astfel în două

[1] Literele *d* și *l*, utilizate înainte, au fost abandonate, fiindcă serveau atît pentru a indica sensul rotației optice cît și corelația sterică.

serii sterice, seria D cuprinzînd substanțele cu configurație înrudită cu a (+)-glicerinaldehidei și seria L, cuprinzînd substanțe cu configurația (−)-glicerinaldehidei.

Cînd molecula conține doi sau mai mulți atomi asimetrici este necesar să se stabilească convențional care dintre atomii asimetrici determină apartenența la una din cele două serii sterice. Astfel s-a hotărît ca monozaharidele să se încadreze în seria D sau L după configurația atomului asimetric cel mai depărtat în catenă de grupa carbonil (v. „Monozaharidele"); dimpotrivă în seria amino-acizilor, apartenența la seria D sau L este hotărîtă de atomul de carbon asimetric vecin cu grupa carboxil și de care este legată grupa NH_2.

Nu trebuie să se uite că această încadrare a compușilor optic activi în seriile sterice D și L nu decurge dintr-o necesitate logică, ci se bazează pe o convenție destinată unei mai bune clasificări și nomenclaturi a substanțelor.

Un sistem mai nou pentru denumirea și catalogarea substanțelor optic active ține seama de configurația fiecărui atom asimetric din moleculă, redată conform convenției Cahn-Ingold-Prelog prin simbolurile *R* și *S* (v. vol. I, „Stereochimia I"). În acest fel se poate exprima configurația absolută prin numele substanței. Așa de exemplu, acidul (+)-tartric este acidul 2(*R*), 3(*R*)-dihidroxi-succinic, iar D(+)-glucoza (v. acolo) se numește: 2(*R*), 3(*S*), 4(*R*), 5(*R*), 6-pentahidroxi-hexanal.

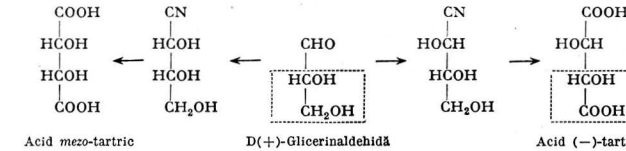
Deși acest sistem permite exprimarea exactă a configurației, nomenclatura este mai complicată, după cum reiese din exemplele de mai sus. De aceea, în cuprinsul acestei cărți se va folosi notația D și L, alături de denumirea uzuală a substanței (de ex. D(+)-glucoză).

Determinarea configurației relative. 1. *Corelarea sterică cu un standard convențional.* Metoda folosită pentru a stabili configurația unei substanțe în raport cu a alteia (respectiv cu D(+)-glicerinaldehida aleasă ca standard universal) este de a transforma cele două substanțe una în alta, prin reacții în care nu se substituie nici o grupă legată de carbonul asimetric (precauție necesară deoarece o substituție la carbonul asimetric poate fi însoțită de o inversie a configurației acestuia; v. mai departe).

Prin astfel de reacții se pot stabili configurația relativă și formula de proiecție a unui număr mare de substanțe, în funcție de aceea a unui standard. Din formula de proiecție se poate deduce apoi dacă izomerul respectiv face parte din seria D sau L și dacă atomul asimetric are configurația *R* sau *S*.

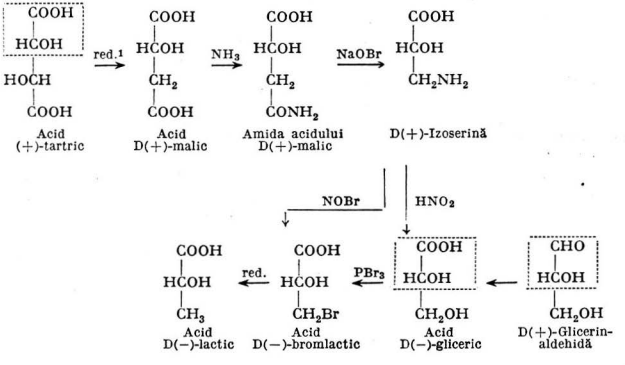
În cazul substanțelor cu doi sau mai mulți atomi de carbon asimetrici identici se ivesc dificultăți. Din acest punct de vedere este interesant de urmărit modul în care a fost tratată această problemă în cazul acizilor tartrici, a căror configurație prezintă o deosebită importanță. Pornind de la D(+)-glicerinaldehidă, prin tratare cu acid cianhidric se obțin două cianhidrine diastereoizomere (în proporții inegale). În această reacție ia naștere un carbon

asimetric nou. Configurația atomului de carbon asimetric inițial din D(+)-glicerinaldehidă este păstrată. Amestecul de cianhidrine obținut este hidrolizat și oxidat. Una din cianhidrine dă acidul *mezo*-tartric optic inactiv (și este deci fără importanță pentru considerațiile de față); cealaltă se transformă în acid (−)-tartric (A. Wohl, 1917). (Cei doi acizi fiind diastereoizomeri pot fi separați prin metode fizice; v. p. 125.)



Acid *mezo*-tartric D(+)-Glicerinaldehidă Acid (−)-tartric

Acidul tartric a mai fost corelat cu (+)-glicerinaldehida și pe altă cale. S-a pornit, de data aceasta, de la acidul (+)-tartric natural, care a fost transformat, printr-o serie de reacții care nu ating atomii asimetrici, în (+)-izoserină, acid (−)-lactic și acid (−)-gliceric (K. Freudenberg, 1934) (v. schema de mai jos). Acidul (−)-gliceric obținut astfel din acid (+)-tartric este identic cu cel ce se formează din (+)-glicerinaldehidă prin oxidare.



Acid (+)-tartric
Acid D(+)-malic
Amida acidului D(+)-malic
D(+)-Izoserină
Acid D(−)-lactic
Acid D(−)-bromlactic
Acid D(−)-gliceric
D(+)-Glicerinaldehidă

La prima vedere, faptul că atît acidul (−)-tartric cît și acidul (+)-tartric pot fi derivați de la D(+)-glicerinaldehidă produce nedumerire și pune firește întrebarea care din cei doi acizi poate fi încadrat în seria D. În rea-

[1] Pentru a fi transformat în acid (+)-malic, acidul (+)-tartric este întîi acetilat la una din grupele OH; cealaltă grupă OH este înlocuită cu Cl, prin tratare cu $SOCl_2$; după aceea se reduce clorul și se îndepărtează, prin hidroliză, grupa acetil.

litate, fiecare dintre cele două reacții se referă la atomi de carbon asimetrici diferiți.

În sinteza acidului (—)-tartric pornind de la (+)-glicerinaldehidă, se face o lungire a catenei prin reacția cianhidrină, des folosită în clasa hidraților de carbon (unde se construiesc monozaharide cu un atom de carbon mai mult, prin transformările: $CN \longrightarrow COOH \longrightarrow CHO$; reacție Kiliani-Fischer, p. 238). Atomul de carbon asimetric care hotărăște seria sterică a noului compus rămîne cel inițial din (+)-glicerinaldehidă (încadrat cu linie punctată). Într-adevăr, el ocupă poziția cea mai depărtată față de grupa CO (sau COOH, aici), conform convenției adoptate în clasa zaharurilor (v. mai sus). Prin aplicarea acestei convenții acidului (—)-tartric, obținut prin reacția cianhidrină din (+)-glicerinaldehidă, el a fost încadrat în seria D.

În cea de-a doua schemă de reacții se obține, prin oxidarea (+)-gliceraldehidei, acidul (—)-gliceric a cărui configurație, astfel stabilită, este redată în formula de proiecție de mai sus. Pe de altă parte, faptul că din acid (+)-tartric rezultă acid (—)-gliceric definește perfect configurația atomului de carbon asimetric din acidul (+)-tartric (cei doi atomi au configurație identică). Aplicînd convenția de la amino-acizi pentru atomul de carbon asimetric (încadrat) care se menține în cursul reacțiilor, acidul (+)-tartric a fost încadrat tot în seria D. După cum s-a menționat mai înainte, conform acestei convenții apartenența la seria D sau L este determinată de atomul de carbon asimetric legat de grupa COOH. În această schemă grupa COOH este considerată ca provenind din grupa CHO a (+)-glicerinaldehidei.

Încadrarea enantiomerilor acidului tartric în seriile D sau L depinde deci de convenția adoptată. Alegerea convenției introduce un factor arbitrar în ceea ce privește apartenența la una din seriile sterice.

Totuși este important de subliniat că din reacțiile redate în cele două scheme rezultă configurația atomilor de carbon asimetrici din acizii tartrici optic activi (așa cum este redată în formulele de proiecție).

O dată stabilită configurația acidului (—)-tartric în raport cu aceea a D(+)-glicerinaldehidei, a devenit posibilă stabilirea înrudirii configurative cu monozaharidele, căci o serie de monozaharide, printre care și D(+)-glucoza, se transformă prin oxidare și prin alte reacții în acid (—)-tartric. S-a constatat astfel concordanța între cele două sisteme configurative, unul bazat pe D(+)-glucoză, celălalt pe D(+)-glicerinaldehidă.

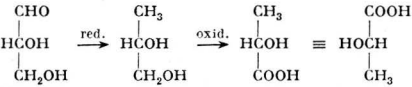
Ținînd seamă de aceste relații care au fost stabilite între acidul (—)-tartric și seria D a monozaharidelor, s-a convenit[1] ca acidul (—)-tartric să fie încadrat în seria D, iar acidul (+)-tartric în seria L, prin aplicarea convenției adoptate în clasa hidraților de carbon.

Exemplul de mai sus ilustrează incertitudinea ce se poate ivi la încadrarea unui compus cu doi sau mai mulți atomi de carbon asimetrici în seriile

[1] Conform convenției IUPAC, 1962 (International Union of Pure and Applied Chemistry, forul care se ocupă cu probleme de nomenclatură în chimie).

D sau L. Aceste dificultăți dispar în sistemul *R*, *S*. Nu trebuie să se uite însă că ambele sisteme sînt convenționale.

Importanța cunoașterii succesiunii de reacții prin care se face corelarea cu standardul ales reiese din următorul exemplu mai simplu. Acidul (−)-lactic poate fi corelat direct cu D(+)-gliceraldehida, prin reacțiile indicate mai sus (p. 132). Pe de altă parte, printr-o schemă de reacții diferită, și celălalt enantiomer, acidul (+)-lactic, poate fi corelat cu D(+)-gliceralde-hida:



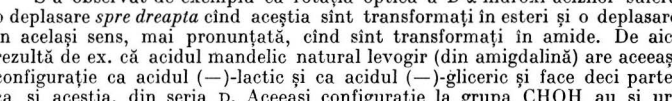
D(+)-Gliceral-dehidă — Acid (+)-lactic

În primul caz grupa COOH provine din grupa CHO, iar în al doilea caz din grupa CH_2OH și este clar că cei doi acizi lactici vor avea configurații inversate.

Configurațiile acizilor (±)-lactici rezultați, reprezentați aici prin formulele de proiecție, sînt firește cele corecte și care definesc și apartenența la seria L sau D. Acidul (−)-lactic se încadrează în seria D, iar acidul (+)-lactic în seria L.

2. *Metoda comparației optice* se bazează pe următoarea observație: atunci cînd doi compuși optic activi cu structură similară, supuși unei transformări chimice analoage (esterificare, amidificare, hidroliză etc.), suferă o deplasare mare a rotației optice în același sens, acești compuși au probabil aceeași configurație (K. Freudenberg, 1923).

S-a observat de exemplu că rotația optică a D-α-hidroxi-acizilor suferă o deplasare *spre dreapta* cînd aceștia sînt transformați în esteri și o deplasare în același sens, mai pronunțată, cînd sînt transformați în amide. De aici rezultă de ex. că acidul mandelic natural levogir (din amigdalină) are aceeași configurație ca acidul (−)-lactic și ca acidul (−)-gliceric și face deci parte, ca și aceștia, din seria D. Aceeași configurație la grupa CHOH au și următorii compuși:



Acid D(−)-mandelic — Acid (−)-hexahidromandelic — (−)-Benzoină — (−)-Efedrină și (−)-Pseudoefedrină — (−)-Adrenalină

Aplicată la un amino-acid natural, (+)-alanina, $CH_3—CHNH_2—COOH$, metoda comparației optice duce la concluzia (verificată și pe altă cale, v. „Amino-acizi") că acest compus are aceeași configurație ca acidul L(+)-lactic (acidul lactic din carne, v. p. 107). Alanina naturală este deci L(+)-alanina. Cîteva din datele care au servit la această comparație optică sînt reproduse în alăturata tabelă.

Tabela 9.

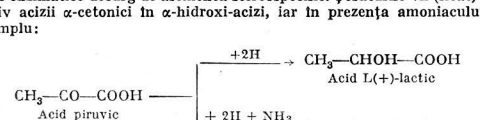
Determinarea configurației alaninei, prin comparație optică cu acidul L(+)-lactic

Derivați	Acid L(+)-lactic	(+)-Alanină	(—)-Alanină
Amida derivatului O- sau N-benzoilat	+120°	+70°	−70°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-benzoilat	+ 49°	+12°	−12°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-acetilat	− 76°	−74°	+74°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-*p*-toluensulfonat	−129°	−78°	+78°

3. *Metoda biochimică.* După cum s-a arătat în alt loc, culturile de *Penicillium glaucum* atacă numai unii izomeri optici din clasa hidroxi-acizilor lăsînd enantiomerii respectivi neschimbați. S-a constatat că toți enantiomerii atacați aparțin seriei D. Metoda poate fi deci folosită pentru a stabili apartenența unui hidroxi-acid în una din seriile sterice (dar ea trebuie aplicată cu prudență, căci bacteriile și mucegaiurile se adaptează uneori și enantiomerilor).

În natură se găsesc enzime (glicozidaze) care hidrolizează numai α-glicozide, iar altele numai β-glicozide. Această specificitate a enzimelor este de mare folos în stabilirea configurației anumitor zaharuri, după cum se va arăta mai departe (v. „Oligozaharide").

Sintezele enzimatice decurg de asemenea stereospecific. Țesuturile vii (ficat, rinichi) transformă reductiv acizii α-cetonici în α-hidroxi-acizi, iar în prezența amoniacului, în α-aminoacizi, de exemplu:

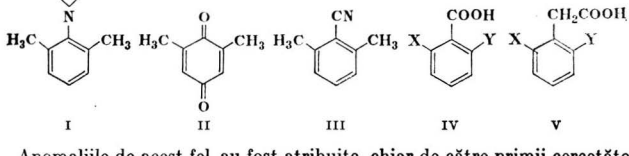


C. Efecte sterice în reacțiile chimice

Unele grupe de atomi din moleculele reactanților, deși nu participă direct la reacțiile chimice, influențează mersul acestora fie prin *efecte electronice* (inductive sau de conjugare), fie prin *efecte sterice.* Primele au fost discutate înainte (p. 20 și 31). În ce privește efectele sterice se disting *împiedicări sterice*, provocate de ocuparea spațiului în jurul centrului de reacție de către substituenți inerți, *asistențe sterice* (sau *efecte de vecinătate*), datorite participării temporare a grupelor nereactive la reacție, și *efecte de conformație*, adică influențe exercitate asupra vitezei de reacție și asupra naturii produșilor, de pozițiile grupelor reactante determinate de conformația moleculei. Vom ilustra aceste efecte prin cîteva exemple.

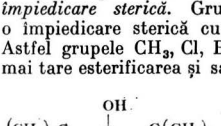
Împiedicări sterice. 1. *Reacții împiedicate sau întîrziate ale grupelor funcționale la nucleul aromatic.* Spre deosebire de N-dimetilanilină, derivatul dimetilat în pozițiile *orto* al acestei amine (I) nu formează o sare cuaternară de amoniu, cu CH_3I (A. W. Hofmann, 1872). Derivații benzochinonei cu doi

metili în *orto* (II) formează numai o monoximă, iar cei tetrametilați nu formează oxime deloc (F. Kehrmann, 1888). Benzonitrilul *orto*-disubstituit III este neobișnuit de rezistent la hidroliză, iar acizii benzoici de tipul IV nu se pot esterifica la încălzire cu alcooli și un catalizator acid. Esterii acestor acizi (obținuți de ex. din sărurile lor de argint și CH_3I) se opun hidrolizei bazice. În schimb esterii acidului fenilacetic (V), substituiți în mod similar, se prepară și se saponifică normal (V. Meyer, 1894).



I II III IV V

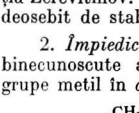
Anomaliile de acest fel au fost atribuite, chiar de către primii cercetători, grupelor de atomi nereactive care ocupă spațiul din jurul centrului de reacție, împiedicînd accesul liber al reactanților. Fenomenul a fost numit *împiedicare sterică*. Grupele de atomi vecine centrului de reacție produc o împiedicare sterică cu atît mai puternică cu cît sînt mai voluminoase. Astfel grupele CH_3, Cl, Br, I și NO_2 inhibă, în ordinea indicată, din ce în ce mai tare esterificarea și saponificarea acizilor și esterilor benzoici de tipul IV, în timp ce HO și F, avînd volume mai mici, sînt aproape fără influență.



VI

Grupa terțiar butil se caracterizează prin volumul ei foarte mare. Tri-*terț*-butilfenolul (VI) este atît de împiedicat steric încît nu se dizolvă în hidroxid de potasiu concentrat și nu dă reacția de culoare a fenolilor cu clorură ferică. Cu sodiu în soluție de amoniac lichid formează însă un fenoxid; de asemenea dă reacția Zerevitinov. Pe de altă parte, acest fenol dă naștere unui radical liber, deosebit de stabil, cu centrul radicalic la oxigen (v. vol. I).

2. *Împiedicări sterice în compuși conținînd restul mesitil.* O serie de reacții binecunoscute ale cetonelor aromatice sînt împiedicate steric prin două grupe metil în *orto*, cum este cazul în derivații mesitilului (R, în formulele de mai jos, este restul mesitil, VII). Astfel metil-mesitilcetona nu adiționează compuși organo-magnezieni la grupa carbonil, spre a da alcooli terțiari. În schimb elimină un proton dînd un carbanion. Formarea acestuia se recunoaște prin condensarea sa cu esteri, o reacție în care funcționează ca o componentă metilenică (R. C. Fuson, 1939):



VII

$$R{-}CO{-}CH_3 + C_6H_5MgBr \longrightarrow R{-}CO{-}CH_2{:}^- + C_6H_6 + BrMg^+$$

$$R{-}CO{-}CH_2{:}^- + R'{-}COOEt \longrightarrow R{-}CO{-}CH_2{-}CO{-}R' + EtO^-$$

Dimesitil-acetaldehida, $R_2CH—CHO$, formează un enol excepțional de stabil, alcoolul dimesitil-vinilic, $R_2C=CHOH$.

3. *Împiedicarea sterică, un efect cinetic.* Efectul de inhibare a reacțiilor prin grupe vecine se manifestă (în majoritatea cazurilor) printr-o scădere, mai mare sau mai mică, a vitezei de reacție. Aceasta se evaluează din raportul dintre constanta de viteză, k_s, a compusului substituit și constanta k_0 a compusului nesubstituit. (În cazul acesta este mai indicat să se vorbească de *întîrziere sterică* decît de împiedicare sterică.)

Următorii omologi ai acidului acetic se esterifică (în soluție metanolică 1*N* de HCl, la 14,5°) cu atît mai încet cu cît numărul grupelor metil în poziția α, față de carboxil, este mai mare (N. Menșutkin, 1880):

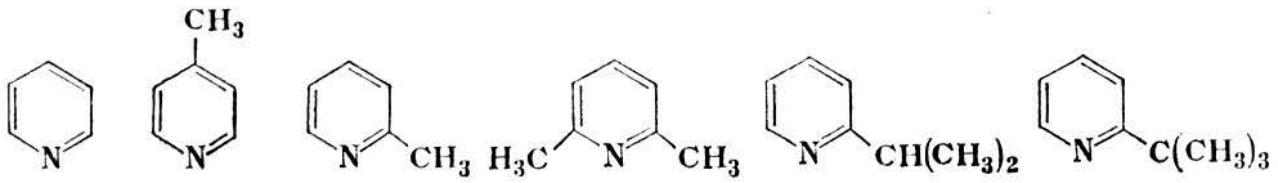
	$CH_3—COOH$	$CH_3—CH_2—COOH$	$(CH_3)_2CH—COOH$	$(CH_3)_3C—COOH$
k_s/k_0 =	1,00	0,83	0,28	0,023

Esterii respectivi se saponifică cu atît mai încet cu cît acidul este mai substituit.

Piridina, o amină terțiară, formează cu iodura de metil o sare cuaternară de amoniu:

$$C_5H_5N: + CH_3—I \longrightarrow C_5H_5\overset{+}{N}—CH_3\ \ I^-$$

Introducerea de alchili în poziția 2 a piridinei produce o întîrziere sterică a acestor reacții, cu atît mai pronunțată cu cît sînt mai voluminoși (H. C. Brown, 1956):



k_s/k_0 =	1,00	2,27	0,47	0,042	0,072	0,0002

În poziția 4, alchilii provoacă o accelerare a reacției, datorită efectului lor inductiv.

4. *Împiedicări sterice în reacțiile de substituție nucleofilă.* În reacțiile cu mecanism SN2, ale halogenurilor de alchili primari, vitezele de reacție scad progresiv cu numărul grupelor alchil din poziția β. Următoarele viteze relative reprezintă valori medii (după date publicate de A. Streitwieser, 1956):

	$H_3C—CH_2X$	$CH_3CH_2—CH_2X$	$(CH_3)_2CH—CH_2X$	$(CH_3)_3C—CH_2X$
k_s/k_0 =	1,0	0,4	0,03	10^{-5}

La trecerea de la etil la *n*-propil, viteza de reacție scade relativ puțin, iar această încetinire este probabil datorită mai mult efectului $+I$ al grupei CH_3 marginale care inhibă mecanismul SN2 prin mărirea densității de electroni la centrul de reacție. Scăderea mare a vitezei de reacție la halogenurile de izobutil și mai ales de neopentil (v. și vol. I) nu poate avea decît o cauză sterică. Dintre cele trei grupe metil din poziția β, ale grupei neopentil,

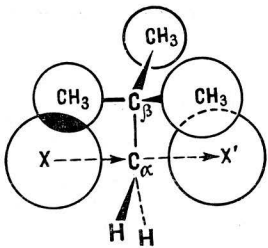
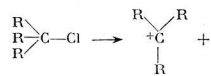


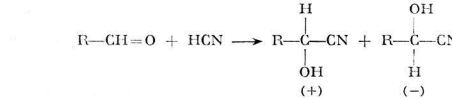
Fig. 9. Împiedicare sterică în starea de tranziție SN2 a atacului unui reactant X asupra unei halogenuri de neopentil, $(CH_3)_3C-CH_2X'$.

una se află întotdeauna în calea reactantului X ce atacă grupa CH_2X' pe la spate (fig. 9).

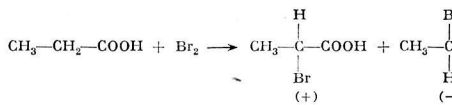
Introducerea de grupe metil în poziția α a unei halogenuri de alchil încetinește reacțiile cu mecanism SN2, accelerînd reacțiile SN1. Halogenurile de alchili terțiari reacționează practic numai după acest mecanism din urmă (v. exemple și date numerice, vol. I, „Mecanismele reacțiilor compușilor halogenați"). Rezultatul acesta este atribuit, de obicei, efectului inductiv $+I$ (uneori și efectului de hiperconjugare) al grupelor metil, care stabilizează carbocationul. Examinarea modelelor moleculare arată însă că efectele sterice lucrează în același sens ca efectul electronic. Un atac pe la spate al unui reactant nucleofil, asupra unei halogenuri de alchil terțiar, ca de exemplu $(CH_3)_3C—Cl$, întîmpină o împiedicare sterică din partea celor trei grupe metil. De aceea o reacție SN2, în acest caz, presupune o deformare puternică a moleculei, deci o cheltuială mare de energie. Pe de altă parte, ionizarea halogenurii de alchil terțiar, care implică trecerea carbonului central de la configurația tetraedrică la configurația plană a carbocationului produce o decomprimare a celor trei grupe metil, stabilizînd carbocationul ($R=CH_3$):



Sinteze asimetrice. 1. Orice reacție care pornește de la molecule optic inactive și în care se creează un atom de carbon asimetric duce la un racemic. Astfel, într-o adiție cum este aceea a acidului cianhidric la o aldehidă, cele două cianhidrine enantiomere se formează în cantități egale:

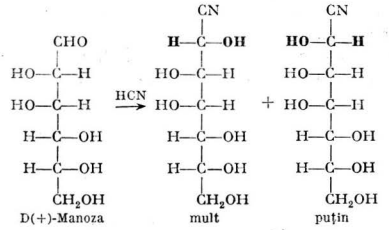


Reacțiile de substituție duc de asemenea la racemici:



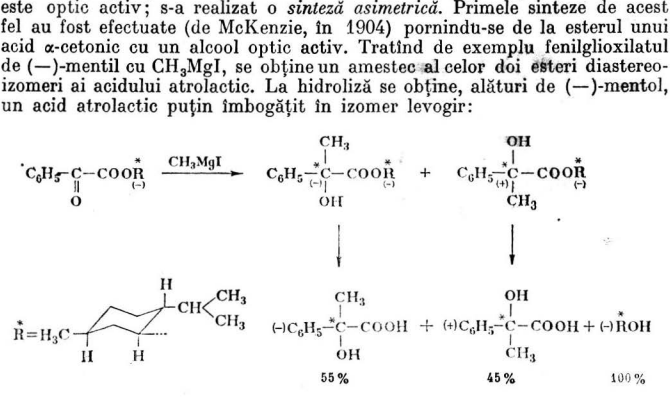
Cei doi enantiomeri avînd entalpii libere egale, stările de tranziție prin care ei se formează au entalpii libere de activare egale, așa că probabilitatea ca ei să se formeze este aceeași pentru amîndoi. Din materii prime optic inactive se obțin deci întotdeauna produși de reacție inactivi.

2. Dacă însă unul din reactanți este optic activ (datorită unui carbon asimetric sau mai multora), iau naștere produși de reacție optic activi în cantități inegale. Un asemenea caz a fost observat de ex. la sinteza cianhidrinelor D(+)-manozei (E. Fischer, 1889):

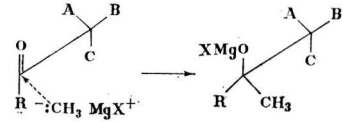


Cele două cianhidrine formate în această reacție sînt diastereoizomere și, în consecință, au entalpii libere de formare și de activare inegale. Unul din izomeri ia deci naștere cu viteză mai mare, deci în proporție mai mare decît celălalt. Un centru de asimetrie preexistent în moleculă favorizează una din configurațiile noului centru de asimetrie creat, în detrimentul celeilalte configurații posibile. Fenomenul a fost numit *inducție asimetrică*.

3. Dacă se creează într-un compus optic activ, cu ajutorul unei reacții chimice, un al doilea centru de asimetrie, obținîndu-se ca în exemplul de mai sus doi diastereoizomeri în proporție inegală și se elimină apoi centrul de asimetrie inițial prin hidroliză sau prin vreun alt mijloc, produsul rezultat este optic activ; s-a realizat o *sinteză asimetrică*. Primele sinteze de acest fel au fost efectuate (de McKenzie, în 1904) pornindu-se de la esterul unui acid α-cetonic cu un alcool optic activ. Tratînd de exemplu fenilglioxilatul de (—)-mentil cu CH_3MgI, se obține un amestec al celor doi esteri diastereoizomeri ai acidului atrolactic. La hidroliză se obține, alături de (—)-mentol, un acid atrolactic puțin îmbogățit în izomer levogir:

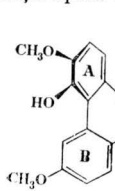


Sintezele asimetrice de acest tip au rămas timp de o jumătate de secol un mister al stereochimiei. Mecanismul lor a fost lămurit simultan și independent de D. J. Cram (1951) și de V. Prelog (1952). Formarea preferențială a unuia din enantiomeri se datorește faptului că moleculele reactanților posedă anumite conformații favorizate steric. Dacă cei trei substituenți A, B, și C, ai atomului asimetric, au volume inegale, descrescînd în ordinea A > B > > C, una din fețele moleculei este mai împiedicată steric decît cealaltă. Atacul reactantului nucleofil (CH_3^-) se va produce în proporție mai mare pe acea față a moleculei unde se află substituenții cu volumele cele mai mici, C și B:

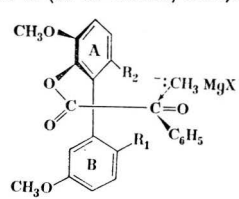


Cu ajutorul acestor reprezentări au putut fi interpretate mecanismele a numeroase sinteze stereospecifice și au fost atribuite configurații corecte multor substanțe.

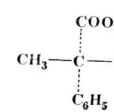
În sintezele asimetrice descrise mai sus, unul dintre enantiomeri apare în proporție numai puțin mai mare decît celălalt. O dată cunoscut mecanismul steric al acestor reacții, s-au putut alege astfel de reactanți încît unul din enantiomeri să apară în produsul de reacție în proporție mult mai mare. În derivatul de bifenil I, pozițiile *orto* sînt ocupate de o grupă HO fenolică și de doi substituenți: $R_1 = CH{=}CH_2$ și $R_2 = CH{=}CHC_6H_5$. Din cauza acestor substituenți rotația liberă a celor două inele benzenice este suprimată și compusul este scindabil în enantiomeri (vol. I, „Izomerie atropică"). Esterul II al unuia din enantiomeri (cel cu configurația absolută formulată mai jos) cu acid fenilglioxilic, tratat cu iodură de metil-magneziu și apoi hidrolizat, duce la un acid (—)-atrolactic de 93% puritate optică. Atacul compusului magnezian se produce practic numai dinspre inelul A, spațiul fiind ocupat în direcția opusă de inelul B (J. A. Berson, 1957).



I

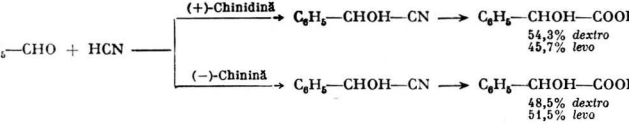


II

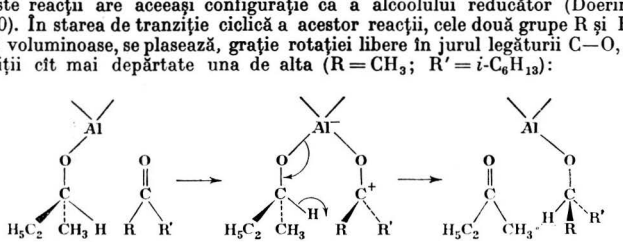


Acid (—)-atrolactic

4. Nu este necesar ca centrul de asimetrie preexistent care „induce" sinteza asimetrică să se afle în unul din reactanți. Este suficient să se utilizeze (cînd este posibil) un *catalizator optic activ*, de ex. la sinteza unei cianhidrine (G. Bredig, 1908):

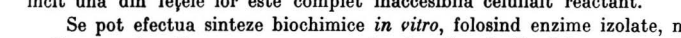


Dacă în reacția Meerwein-Ponndorf-Verley (vol. I) se utilizează, pentru reducerea unei cetone, alcoxizi de aluminiu preparați din alcooli secundari optic activi, de ex. din (+)-2-butanol sau din (+)-3-metil-2-butanol, se obțin alcooli secundari optic activi. La reducerea metil-izohexil-cetonei, sinteza este asimetrică în proporție de 22%. Un rezultat similar s-a obținut și la reducerea pinacolonei. Alcoolul secundar optic activ ce ia naștere în aceste reacții are aceeași configurație ca a alcoolului reducător (Doering, 1950). În starea de tranziție ciclică a acestor reacții, cele două grupe R și R', mai voluminoase, se plasează, grație rotației libere în jurul legăturii C—O, în poziții cît mai depărtate una de alta ($R = CH_3$; $R' = i\text{-}C_6H_{13}$):



5. *Sinteze asimetrice biologice.* Cînd un organism viu sintetizează un compus cu molecule asimetrice, ia naștere, aproape fără excepție, unul singur dintre enantiomerii sau diastereoizomerii posibili. Sintezele biologice sînt catalizate de enzime, adică de compuși macromoleculari optic activi. Enzimele acționează, fără îndoială, în mod asemănător cu catalizatorii optic activi menționați mai sus, dar mult mai eficient. Grație structurii lor macromoleculare, enzimele leagă temporar moleculele reactantului în așa mod încît una din fețele lor este complet inaccesibilă celuilalt reactant.

Se pot efectua sinteze biochimice *in vitro*, folosind enzime izolate, mai mult sau mai puține pure, sau organe tocate mărunt. *Emulsina*, un amestec de enzime din sîmburii de migdale amare, conține și *oxinitrilază*, o enzimă care catalizează formarea nitrilului mandelic (L. Rosenthaler, 1908):



Alte cîteva sinteze asimetrice enzimatice sînt formulate mai jos:

$$\begin{matrix} HC{-}COOH \\ \| \\ HOOC{-}CH \end{matrix} + H_2O \xrightarrow{\text{Fumarază}} (-)\ \begin{matrix} CH_2{-}COOH \\ | \\ CHOH{-}COOH \end{matrix} \qquad \text{(Dakin, 1922)}$$

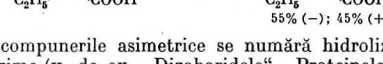
$$C_6H_5{-}CO{-}CH_3 + H_2 \xrightarrow{\text{Drojdie}} (-)\ C_6H_5{-}CHOH{-}CH_3 \qquad \text{(Neuberg, 1918)}$$

$$C_6H_5{-}CO{-}COOH + H_2 \xrightarrow{\text{Drojdie}} (-)\ C_6H_5{-}CHOH{-}COOH \qquad \text{(Rosenthaler, 1910)}$$

$$\begin{matrix} HC{-}COOH \\ \| \\ HOOC{-}CH \end{matrix} + NH_3 \xrightarrow[\text{(Drojdie)}]{\text{Asparaginază}} (-)\ \begin{matrix} CH_2{-}COOH \\ | \\ CH(NH_2){-}COOH \end{matrix} \qquad \text{(Sumiki, 1928)}$$

$$CH_3{-}CO{-}COOH + NH_3 + H_2 \xrightarrow{\text{Ficat}} (+)\ CH_3{-}CHNH_2{-}COOH \qquad \text{(Embden, 1910)}$$

6. *Descompuneri asimetrice.* În prezență de reactanți sau catalizatori optic activi, cei doi enantiomeri ce compun un racemic pot reacționa cu viteze inegale. Astfel la decarboxilarea acidului metiletilmalonic, în prezența unei baze optic active levogire, brucina, se formează un acid α-metilbutiric conținînd enantiomerul levogir în exces de circa 10% față de cel dextrogir (W. Marckwald, 1904; J. Kenyon, 1952):



Printre descompunerile asimetrice se numără hidrolizele și alte reacții catalizate de enzime (v. de ex. „Dizaharidele", „Proteinele"). Scindarea biochimică a racemicilor (p. 135) fac parte din această clasă de reacții.

7. *Sinteze asimetrice absolute.* Dacă într-o reacție fotochimică, pornind de la materii prime optic inactive, se folosește *lumină circular polarizată*, este favorizată formarea unuia din enantiomeri (fenomenul acesta a fost prevăzut de van't Hoff, 1894). Prima reacție de acest fel observată a fost o descompunere fotochimică: dimetilamida acidului α-azidopropionic se transformă, sub acțiunea luminii ultraviolete *dextro*-circular polarizată, în produși nedefiniți, slab dextrogiri ($[\alpha]_D = +0{,}78°$); cu lumină *levo*-circular polarizată se obțin produși de descompunere levogiri ($[\alpha]_D = -1{,}0°$) (W. Kuhn, 1929).

Au fost realizate mai tîrziu și *sinteze asimetrice absolute*, cu randament optic tot atît de slab. De exemplu se formează (+)-tartrat de etil, în mic exces față de (−)-tartratul de etil, la oxidarea fumaratului de etil, sub acțiunea luminii *dextro*-circular polarizate (T. L. Davis, 1945). Rotația optică maximă observată a fost de numai +0,073°.

Experiențele de acest fel explică poate formarea primelor molecule optic active pe pămînt. Substanțele optic active produse de ființele vii provin exclusiv din sinteze asimetrice induse, așa cum s-a arătat mai sus.

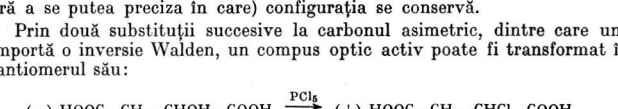
D. Stereochimia reacțiilor de substituție

Inversia configurației în substituția nucleofilă la carbonul saturat. 1. Acidul (−)-clorsuccinic tratat cu hidroxid de potasiu trece în acid (+)-malic; cu oxid umed de argint dă însă naștere acidului (−)-malic (P. Walden, 1895):

$$(-)\ HOOC{-}CH_2{-}CHCl{-}COOH \xrightarrow[\xrightarrow{Ag_2O}]{\xrightarrow{KOH}} \begin{matrix} (+)\ HOOC{-}CH_2{-}CHOH{-}COOH \\ (-)\ HOOC{-}CH_2{-}CHOH{-}COOH \end{matrix}$$

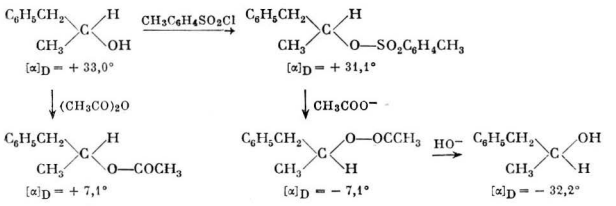
Este evident că în una din aceste reacții are loc o inversie a configurației atomului de carbon asimetric, o *inversie Walden.* În cealaltă reacție (fără a se putea preciza în care) configurația se conservă.

Prin două substituții succesive la carbonul asimetric, dintre care una comportă o inversie Walden, un compus optic activ poate fi transformat în enantiomerul său:



Primii cercetători ai acestui fenomen (Walden; E. Fischer; A. McKenzie, 1900—1930) au descoperit numeroase reacții însoțite de inversii Walden și au constatat o dependență a acestora de o serie de factori ca: natura reactantului (de ex. NaOH reacționează altfel decît Ag_2O; $SOCl_2$ altfel decît PCl_5), natura dizolvantului ($SOCl_2$ reacționează altfel în prezența piridinei decît în absența sa) și chiar temperatura. Teoria clasică nu era capabilă să explice și nici să prevadă producerea unei inversii a configurației, în cursul unei reacții de substituție.

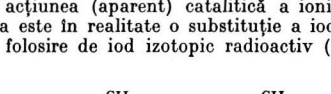
2. Inversia Walden a fost cercetată la început mai mult la compuși cu funcțiuni mixte (acizi halogenați și hidroxi-acizi). Prin studiul unor compuși cu o singură grupă funcțională, s-a lămurit un aspect important al acestui fenomen. S-a stabilit anume că *inversia configurației are loc numai în cursul unor reacții de substituție la carbonul asimetric.* Un exemplu îl constituie următoarele transformări ale 1-fenilpropan-2-olului (J. Kenyon și H. Phillips, 1923—1936):



Formarea acetaților din alcooli și anhidridă acetică decurge fără desfacerea unei legături la carbonul asimetric, la fel și hidroliza lor; la aceste reacții iau parte numai legături O—H sau legături acil-oxigen (v. vol. I, „Esterii acizilor organici"). Numai reacția dintre toluensulfonat și ionul de acetat afectează carbonul asimetric. Este deci probabil că numai în această

reacția are loc inversarea configurației. Remarcabil este faptul că în această reacție se produce și schimbarea sensului rotației (puterea rotatorie păstrîndu-se însă neschimbată). Se poate conchide că, în multe cazuri (dar nu întotdeauna), schimbarea semnului rotației, în urma unei reacții de substituție la carbonul asimetric, dovedește inversarea configurației. Această concluzie a fost verificată, în mai multe cazuri, prin determinarea configurațiilor relative ale reactanților și produșilor, cu ajutorul metodelor descrise în capitolul precedent. Se pot astfel identifica exact reacțiile în care are sau nu are loc inversia configurației sterice.

Informații prețioase s-au obținut apoi din studiul racemizării iodurii de (+)-2-octil, sub acțiunea (aparent) catalitică a ionilor de iod, în soluție etanolică. Reacția este în realitate o substituție a iodului prin iod, ceea ce s-a dovedit prin folosire de iod izotopic radioactiv (E. D. Hughes, 1935):



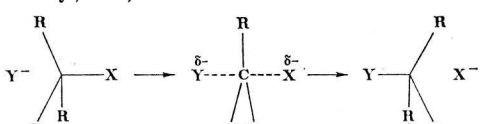
Reacția are cinetică de ordinul II. Dacă la fiecare substituire a unui atom de iod cu un atom radioactiv se produce o inversie a configurației, racemizarea va fi completă în momentul cînd jumătate din numărul de molecule de iodură de octil primitive au încorporat iod radioactiv. Viteza de reacție a racemizării trebuie deci să fie de două ori mai mare decît viteza creșterii radioactivității în compusul organic. Experimental s-a găsit că raportul între viteza racemizării și a reacției de schimb izotopic de iod este 1,93. Fiecare reacție elementară bimoleculară de schimb de iod este deci însoțită de o inversie a configurației.

Toate aceste cercetări duc la concluzia că inversia configurației este un fenomen stereochimic general, strîns legat de substituția nucleofilă la carbonul saturat.

3. *Stereochimia substituției nucleofile bimoleculare.* După cum se știe, reacțiile de substituție nucleofilă la carbonul saturat pot decurge fie după un mecanism bimolecular într-o singură etapă (SN2), fie după un mecanism unimolecular (SN1), comportînd o ionizare asistată de dizolvant, cu formarea lentă a unui carbocation care apoi reacționează repede cu dizolvantul (vol. I).

Cercetări sistematice ample au arătat că, fără excepție, *reacțiile cu mecanism SN2 decurg cu inversia configurației* și conservarea practic integrală a puterii rotatorii (adică fără racemizare) (Hughes și Ingold, 1937). Potrivit teoriei stării de tranziție, bazată pe mecanica cuantică, reacția SN2 este o reacție de trei centre (vol. I). Reactantul nucleofil, Y^-, atacă carbonul asimetric prin fața tetraedrului opusă colțului de la care este expulzat unul din substituenți, X^-. Ceilalți trei substituenți, R, sînt împinși, întocmai ca o um-

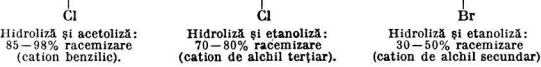
brelă întoarsă de vînt, în poziții corespunzînd enantiomerului moleculei inițiale (M. Polanyi, 1932):



O asemenea inversare a configurației are loc în orice substituție nucleofilă bimoleculară, dar firește ea nu poate fi decelată decît la compuși optic activi. Cînd structura compusului organic nu permite un atac pe la spate al reactantului nucleofil, reacția SN2 nu are loc (v. de ex. bromtripticenul, vol. I).

4. *Stereochimia substituției nucleofile unimoleculare.* Dacă ionizarea: $abcCX \longrightarrow abcC^+X^-$, care constituie etapa lentă determinantă de viteză a mecanismului SN1, ar duce la un carbocation, $abcC^+$, liber, reacția ar fi însoțită de racemizare totală. Într-adevăr un asemenea ion, hibridizat sp^2 la atomul central, ar avea configurație plană și deci un atac al dizolvantului sau al reactantului nucleofil s-ar putea produce cu egală probabilitate pe ambele fețe ale sale.

Experiența verifică această prevedere, dar numai parțial: în toate solvolizele cu mecanism unimolecular (dovedit prin metodele cunoscute) are loc *racemizare*, uneori aproape completă, alte ori mai puțin avansată, după cum reiese din următoarele exemple caracteristice. Fracțiunea optic activă din produsul de reacție are *configurație inversată*[1].



Hidroliză și acetoliză: 85—98% racemizare (cation benzilic).

Hidroliză și etanoliză: 70—80% racemizare (cation de alchil terțiar).

Hidroliză și etanoliză: 30—50% racemizare (cation de alchil secundar).

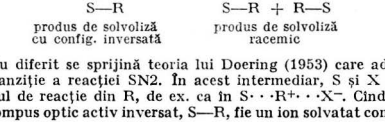
Comportarea aceasta se explică prin ipoteza (sprijinită și de alte fapte) că mecanismele SN1 și SN2 „pure" sînt *cazuri limită*, iar între aceste extreme există un intreg „spectru" de mecanisme, unele mai apropiate de mecanismul SN1, altele de SN2. Deosebirile mecanistice sînt determinate în primul rînd de structura reactanților (dar și de condițiile experimentale, în special de natura dizolvantului). Din exemplele prezentate mai sus reiese că racemizarea este mai avansată la solvoliza halogenurilor de alchil care dau carbocationi mai stabili (mecanismul cel mai apropiat de SN1). Mai rezultă că, într-un mod oarecare, atacul dizolvantului sau reactantului nucleofil se produce, măcar în parte, asupra feței tetraedrului opusă vîrfului de la care este expulzată o grupă X (căci numai așa poate avea loc inversia); prin ur-

[1] Este ușor de văzut că produsul unei reacții de acest tip în care s-a pierdut, de ex., 80% din activitatea optică inițială (s-a racemizat 80%), a suferit 60% inversie și 40% menținerea configurației.

mare grupa expulzată nu este complet despărțită de centrul cationic, în momentul cînd are loc acest atac.

În timp ce interpretarea de mai sus este acceptată unanim în liniile ei largi, prezentarea de detaliu diferă la diferiți autori competenți în materie. După Hughes și Ingold (1940) carbocationul este plan și simetric. Avînd o viață foarte scurtă, una din fețele sale este apărată sau „ecranată" de anionul X^-, în curs de a se depărta. Gradul de racemizare depinde de intervalul de timp care se scurge între ionizarea $RX \rightarrow R^+X^-$ și reacția cationului R^+ cu dizolvantul. Dacă acest timp este scurt (adică R^+ este nestabil, deci reactiv), X^- se află încă în apropiere de R^+, pe care îl ecranează puternic, pe una din fețe; racemizarea este mai puțin avansată. Cu cît R^+ are o viață mai lungă, crește probabilitatea ca R^+ să reacționeze pe ambele fețe ale sale.

O altă teorie (Winstein, 1951) menține principiul fundamental al mecanismului SN1 (un carbocation ca intermediar), dar nu folosește noțiunile de ecranare și de durată a vieții ionului pozitiv, ambele imperfect definite. Teoria aceasta admite formarea inițială a unei *perechi de ioni intime*, într-o cușcă de molecule de dizolvant. Perechea de ioni se poate transforma, prin acțiunea dizolvantului S, într-o pereche de ioni solvatați. Cationul perechii de ioni intime poate reacționa numai la una din fețele sale, în timp ce cationul solvatat reacționează, cu egală probabilitate, la ambele fețe:

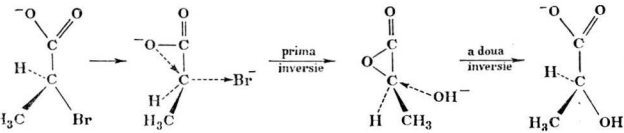


Pe un principiu diferit se sprijină teoria lui Doering (1953) care admite un intermediar similar stării de tranziție a reacției SN2. În acest intermediar, S și X sînt legate covalent, dar inegal, de centrul de reacție din R, de ex. ca în $S\cdot\cdot\cdot R^{+}\cdot\cdot\cdot X^{-}$. Cînd reacția progresează se formează fie un compus optic activ inversat, S—R, fie un ion solvatat complet, $S\cdot\cdot\cdot R^{+}\cdot\cdot\cdot S$, care dă apoi un racemic.

5. *Substituții nucleofile unimoleculare cu conservarea configurației* se produc rar. Un asemenea caz este întîlnit la acizii α-halogenați, cum este acidul α-brompropionic. Cercetarea sistematică a arătat că acest acid își conservă configurația numai în reacții decurgînd în condiții strict delimitate, anume atunci cînd hidroliza este efectuată în soluție slab bazică (adică grupa carboxil este ionizată, COO^-) și cinetica este de ordinul I (mecanismul de reacție este SN1). Într-un mediu slab acid (grupa COOH neionizată) are loc hidroliză cu mecanism SN1 „normală", decurgînd cu inversie și racemizare parțială; într-un mediu puternic bazic, hidroliza are loc cu mecanism SN2 și inversie totală. Tot cu inversie totală reacționează și esterii, respectiv amidele acestor acizi, căci grupele COOR și $CONH_2$, atrăgătoare de electroni, favorizează mecanismul SN2 și inhibă mecanismul SN1 (Hughes și Ingold, 1937).

Se mai conservă configurația, la hidroliza acizilor α-halogenați cu oxid de argint în suspensie apoasă (reacție heterogenă). Acest oxid este bazic și afară de aceasta ionul de argint favorizează, în modul cunoscut, eliminarea ionului de brom (cu care dă AgBr insolubilă; v. vol. I). O reacție de acest tip este hidroliza acidului clorsuccinic cu oxid de argint, prima reacție „anormală" descoperită de Walden (v. p. 142) (dar considerată, de teoria veche, ca singura „normală").

Conservarea configurației, în reacțiile de acest fel, este datorită unui *efect de vecinătate* al grupei COO^-. Mecanismul este, cu mare probabilitate, următorul: prin atac nucleofil intramolecular al grupei COO^- asupra atomului asimetric, se formează o α-lactonă, cu configurație inversată. Un al doilea atac nucleofil al unei molecule de apă deschide inelul lactonic cu o nouă inversie, care restaurează configurația inițială (S. Winstein, 1939):



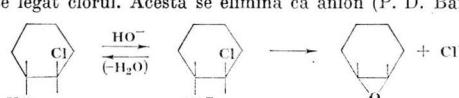
α-Lactonele nu pot fi izolate, nefiind stabile. Se cunosc însă β-lactone, care se hidrolizează prin ruperea alchil-oxigen, așa cum cere mecanismul de mai sus. După cum se vede, conservarea configurației este numai aparentă; orice substituție nucleofilă decurge cu inversia configurației.

Efecte de vecinătate. Cînd în vecinătatea unui carbon cationic se află un atom cu electroni neparticipanți, acesta poate interveni în mersul reacției prin formarea unei legături intramoleculare (adică a unui ciclu). Fenomenul este numit *efect de grupă vecină* sau, mai scurt, *efect de vecinătate*. Uneori compușii ciclici rezultați sînt stabili și pot fi izolați; în multe alte cazuri acești intermediari nu sînt izolabili, dar apariția lor se manifestă prin accelerarea considerabilă a reacției în comparație cu reacții analoage ale unor molecule fără grupe vecine *(asistență anchimerică)*, sau prin impunerea unui anumit mers stereospecific al reacției (atunci cînd configurația moleculei permite decelarea unui asemenea efect). Efectele de vecinătate sînt frecvente, iar unele sînt de mult cunoscute. Cercetarea lor sistematică este datorită în special lui P. D. Bartlett, S. Winstein, D. J. Cram, J. D. Roberts, R. Huisgen și alții.

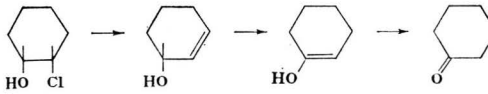
Prin măsurători comparative de viteze de reacție s-a stabilit următoarea succesiune a eficacității efectului de vecinătate, la diferiți atomi cu electroni neparticipanți, capabili de un atac nucleofil intramolecular:

$$O^- > SR > NH_2 > I > Br > OH \cong C_6H_5 > CH_3 > H$$

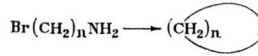
1. *Reacții, prin efecte de vecinătate, ducînd la produși stabili. trans*-Ciclohexen-clorhidrina tratată cu baze tari dă ciclohexen-oxid. Reacția decurge prin atacul nucleofil, pe la spate, al oxigenului anionic asupra carbonului vecin de care este legat clorul. Acesta se elimină ca anion (P. D. Bartlett, 1935):



cis-Ciclohexen-clorhidrina nu reacționează în condiții similare. În acest caz reacția este inhibată de imposibilitatea atacului pe la spate al oxigenului anionic asupra carbonului vecin. În condiții de reacție mai energice se elimină HCl (cu H de la o grupă CH_2 vecină) și migrează intramolecular un ion de hidrură, obținîndu-se ciclohexanonă cu randament mic (v. și p. 85):



Ușurința cu care decurg reacțiile de ciclizare, de tipul observat la *trans*-ciclohexen-clorhidrină, variază mult cu distanța în catenă între grupa donoare de electroni și halogenul. Ca exemplu vom menționa (după date mai vechi, colectate de E. L. Eliel, 1956) reacțiile de alchilare intramoleculară ale ω-brom-aminelor primare, ducînd la amine secundare:



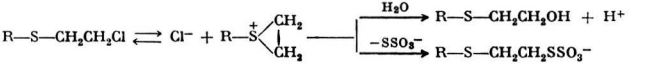
Atomi în ciclu (n + 1):	3	4	5	6	7	10	14, 15, 16
k (relativ):	0,07	0,0001	60	1,0	0,002	cca.10^{-10}	cca.10^{-6}

După cum se vede, sînt favorizate ciclurile de 5 și de 6 atomi, iar cele de 10 atomi se formează cel mai greu. Dintre ciclurile mici, cel de 3 atomi se formează considerabil mai ușor decît cel de 4 atomi.

2. *Efecte de vecinătate ale sulfului.* β,β′-Diclordietil-sulfura (iperita), $ClCH_2CH_2SCH_2CH_2Cl$, suferă extrem de ușor hidroliză. Cinetica acestei reacții este de ordinul I, adică este independentă de concentrația bazei adăugate (spre deosebire de reacțiile obișnuite ale halogenurilor de alchil primare, care sînt de ordinul II, viteza de reacție fiind proporțională cu concentrația bazei). Viteza de reacție este mult mai mare decît a reacțiilor altor cloruri de alchil de tipul RCH_2CH_2Cl. În cursul hidrolizei iperitei, viteza de reacție (măsurată prin determinări de ioni Cl^- sau prin conductibilitate) scade pe măsură ce crește concentrația de Cl^-, așa cum este de prevăzut în cazul unei reacții reversibile. Dacă reacția aceasta are loc în prezența ionului de tiosulfat, acest ion reacționează cantitativ (substituindu-se în locul clorului), dar viteza de reacție este aceeași ca în absența sa.

O asemenea comportare dovedește apariția unui intermediar relativ stabil. Acesta nu poate fi un simplu carbocation, $ClCH_2CH_2SCH_2CH_2^+$, fiindcă, pe de o parte cationii de alchil primari nu sînt stabili (halogenurile de alchil primare reacționează după mecanismul SN2), pe de altă parte, un asemenea cation ar reacționa de preferință cu dizolvantul și nu cu un ion străin, cum este ionul de tiosulfat. Un intermediar capabil să facă această discriminare trebuie să aibă o viață relativ lungă. Faptele sînt cel mai bine explicate de apariția intermediară a unui ion de sulfoniu ciclic. Ionizarea clorului este

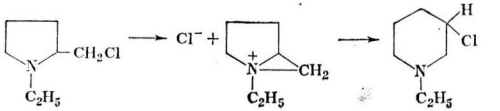
asistată anchimeric de atacul nucleofil intramolecular al atomului de sulf (Bartlett, 1949), (R = CH_2CH_2Cl):



Iperita reacționează la fel cu alți reactanți nucleofili, de exemplu cu grupele NH_2 din proteine. Aceasta explică acțiunea toxică puternică a acestei substanțe asupra organismului.

3. *Efecte de vecinătate ale azotului.* Compușii analogi iperitei, dar conținînd azot în loc de sulf, reacționează în mod similar. De exemplu diclordietil-metil-amina, $CH_3N(CH_2CH_2Cl)_2$, produce pe piele vezicații similare cu ale iperitei, dar mai slabe. Compusul acesta și alții asemănători sînt utilizați ca medicamente în unele forme de cancer, deoarece reacționează cu proteinele tumorilor canceroase puțin mai repede decît cu proteinele normale ale organismului.

O curioasă lărgire de ciclu a N-etil-2-clormetil-pirolidonei se datorește efectului de vecinătate al azotului (R. C. Fuson, 1948):

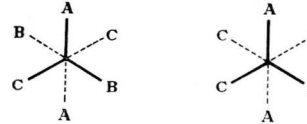


4. *Efecte de vecinătate ale halogenilor, ale legăturii* C=C *și ale grupelor alchil și aril.* Atomii de halogen, în special iodul și bromul, exercită asupra carbonului cationic vecin, în reacțiile de solvoliză, efecte de vecinătate asemănătoare celor descrise mai sus. Aceste efecte sînt analoage celor observate în reacțiile de adiție ale halogenilor la dubla legătură (v. p. 157).

Perechea de electroni π, ai unei duble legături C=C, poate suplini nevoia de electroni a unui centru carbocationic vecin, în același mod ca o pereche de electroni neparticipanți de la un heteroatom. Prin aceasta cationul este stabilizat, formîndu-se, după caz, un *ion homoalilic* sau o altă formă de *ion neclasic* (v. vol. I, „Transpoziții moleculare"). S-a arătat (în locul citat mai sus) că grupele alchil și aril, de ex. CH_3 sau C_6H_5, pot de asemenea stabiliza anumiți carbocationi într-una din conformațiile posibile, respectiv pot accelera unele reacții de solvoliză.

Efecte de conformație. Este cunoscut faptul că moleculele cu structura generală abcC—Cdef adoptă, grație rotației libere din jurul legăturii C—C (puțin restrînsă de slabe bariere de energie), anumite conformații mai stabile decît altele (vol. I). Așa de exemplu, la diastereoizomerii aciclici posedînd doi atomi de carbon asimetrici cu structură identică (cum sînt acizii tartrici), formele *mezo* au o entalpie liberă de formare mai mică (mai negativă) și sînt deci mai stabile decît formele optic active (sau decît racemicul respectiv). Dacă se notează substituenții atomilor asimetrici, în ordinea volumelor descrescînde, cu A > B > C, atunci substituenții cei mai voluminoși

tind să se orienteze în poziții *anti*-intercalate, ceilalți substituenți fiind constrinși să adopte una din următoarele conformații:

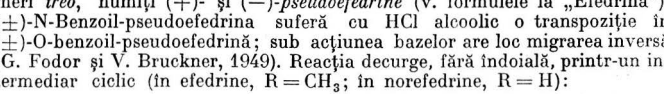


formă *mezo* (sau *eritro*) enantiomer (+) sau (−) (formă *treo*)

Formele *mezo*, cu cîte un substituent de volum mic și unul mijlociu (C și B) în poziții *sin*-intercalate, sînt mai puțin comprimate steric, și deci mai stabile, decît enantiomerii cu doi substituenți de volum mijlociu (B și B) în aceste poziții. Asemenea considerații se aplică și la diastereoizomerii *eritro* și *treo*[1], dacă substituenții corespunzători de la cei doi atomi asimetrici nu diferă prea mult prin volumele lor; ele sînt valabile numai în cazul cînd, între substituenții de la atomii vecini, nu se produc și interacțiuni de altă natură decît cele depinzînd numai de volum, de ex. atracții sau respingeri între grupe cu sarcini electrice, legături de hidrogen etc.

De multe ori doi diastereoizomeri, în condiții similare, reacționează în mod diferit. Comportarea aceasta se poate explica, de obicei, admițînd că moleculele fiecăruia dintre diastereoizomeri (sau majoritatea lor) adoptă conformația cea mai stabilă, în sensul indicat mai sus.

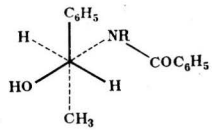
1. *Transpoziția benzoil-pseudoefedrinei.* Amino-alcoolul cu formula $C_6H_5CH(OH)CH(NHCH_3)CH_3$ posedă doi atomi de carbon asimetrici și apare deci în forma a doi enantiomeri *eritro*, numiți (+)- și (−)-*efedrine* și doi enantiomeri *treo*, numiți (+)- și (−)-*pseudoefedrine* (v. formulele la „Efedrină"). (±)-N-Benzoil-pseudoefedrina suferă cu HCl alcoolic o transpoziție în (±)-O-benzoil-pseudoefedrină; sub acțiunea bazelor are loc migrarea inversă (G. Fodor și V. Bruckner, 1949). Reacția decurge, fără îndoială, printr-un intermediar ciclic (în efedrine, R = CH_3; în norefedrine, R = H):



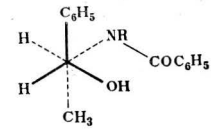
(±)-N-Benzoil-efedrina nu se transpune în aceste condiții. Cum grupele cele mai voluminoase din aceste molecule sînt fenilul și metilul, con-

[1] Numirile *treo* și *eritro* (derivînd de la monozaharidele cu patru atomi de carbon, *treoza* și *eritroza*) se aplică la diastereoizomerii cu doi atomi asimetrici. Dacă în formula de configurație, *în poziția eclipsată* (sau în formula de proiecție) grupele similare (A cu A, B cu B etc.) sînt vecine, izomerul respectiv se numește *eritro*, dacă aceste grupe ocupă poziții opuse, izomerul se numește *treo*. La compușii cu doi atomi de carbon asimetrici cu structură identică, cum sînt acizii tartrici, forma *mezo* este un caz particular al formei *eritro*, iar forma racemică (±) al formei *treo*.

formațiile cele mai stabile ale benzoil-efedrinei și ale benzoil-pseudo-efedrinei sînt:



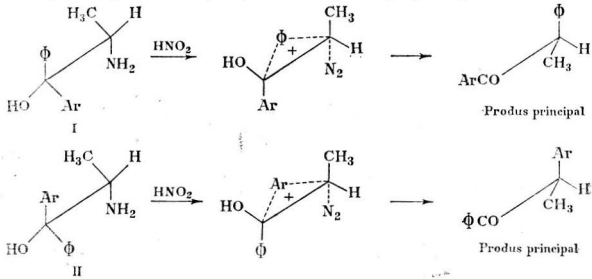
Benzoil-efedrină
(nu se transpune)



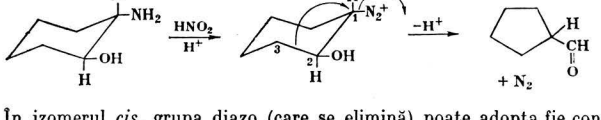
Benzoil-pseudoefedrină
(se transpune)

Se numește *factor steric* efectul asupra mersului reacției produs de grupe de atomi, prin cerințele lor conformaționale, fără ca aceste grupe să participe la reacție. Un exemplu este efectul grupei C_6H_5 în reacția de mai sus a benzoil-pseudoefedrinei. Se numește *factor stereoelectronic* intervenția în mersul reacției, prin cerințele lor conformaționale, a însăși grupelor reactive. Un asemenea efect este, de exemplu, atacul pe la spate al reactantului nucleofil, în starea de tranziție a reacției SN2 (p. 138). Un alt exemplu de efect stereoelectronic apare în solvoliza tosilaților 3-fenil-2-butanolilor diastereoizomeri, în care configurația este conservată datorită participării unei grupe fenil la starea de tranziție (v. vol. I, „Transpoziții moleculare").

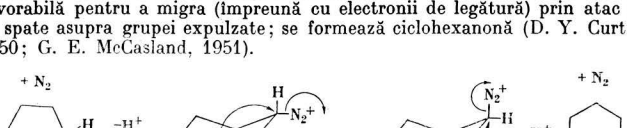
2. La desaminarea cu acid azotos a unor amino-alcooli cu două grupe aril diferite, $ArAr'C(OH)CH(NH_2)CH_3$, ar fi de așteptat ca, grație rotației libere în jurul legăturii C—C centrale, fiecare din cele două grupe aril să ajungă într-o poziție favorabilă migrării. Experiența arată însă că, la desaminarea diastereoizomerilor formulați mai jos, unul din produșii de transpoziție posibili se formează în proporție mult mai mare decît celălalt. Aceasta dovedește că una din conformații este favorizată și anume aceea în care H de la C_α este intercalat între grupa fenil (Φ) și grupa Ar de la C_β ($\Phi = C_6H_5$; Ar = α-naftil, *p*-anisil, *p*-tolil sau *p*-clorfenil; D.Y. Curtin, 1950; v. și vol. I). În consecință, în I migrează grupa fenil, iar în II migrează grupa aril; în ambele cazuri migrează grupa din poziția *anti* față de grupa N_2 care se elimină:



3. Desaminarea cu acid azotos a *trans*-2-aminociclohexanolului (HO și NH_2 ambele ecuatoriale) este însoțită de o transpoziție a legăturii $C^2—C^3$ din inel. Această transpoziție este de fapt un atac pe la spate asupra atomului de carbon, C^1, de la care se elimină azotul. Rezultatul este o îngustare a inelului:



În izomerul *cis*, grupa diazo (care se elimină) poate adopta fie conformație ecuatorială (III), fie axială (IV). Cum cerințele conformaționale ale grupelor N_2^+ și OH nu sînt prea deosebite, ambii conformeri sînt în echilibru (v. vol. I) și fiecare reacționează independent, dînd produși de reacție deosebiți. În ionul III (HO-*a*; N_2^+-*e*) situația este aceeași ca la diastereoizomerul *trans* (atac pe la spate al unei legături din inel); are loc o îngustare a ciclului. În ionul IV (HO-*e*; N_2^+-*a*) hidrogenul axial de la C^2 se află în poziția cea mai favorabilă pentru a migra (împreună cu electronii de legătură) prin atac pe la spate asupra grupei expulzate; se formează ciclohexanonă (D. Y. Curtin, 1950; G. E. McCasland, 1951).



Nu întotdeauna conformații diferite ale reactanților conduc la transpoziții moleculare dirijate diferit; efectul de vecinătate se manifestă uneori numai prin variații mari ale vitezei de reacție.

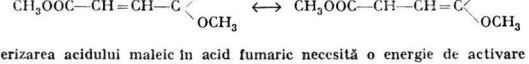
E. Efecte sterice în reacții de adiție și de eliminare

Interconversia izomerilor geometrici. 1. *Izomerizarea termică.* În majoritatea cazurilor, dar nicidecum în toate, izomerii *trans* au entalpii libere de formare mai mici (mai negative) decît izomerii *cis* și deci sînt termodinamic mai stabili decît aceștia (vol. I, „Termodinamica reacțiilor organice"). Izomerii nestabili, de obicei *cis*, există numai datorită inerției legăturilor lor chimice, adică a faptului că viteza reacției de transformare în izomerul stabil este foarte mică.

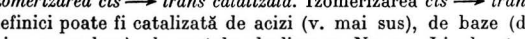
Interconversia izomerilor *cis-trans* poate avea loc spontan (termic) sau catalitic. Astfel trecerea spontană a *cis*-azobenzenului în *trans*-azobenzen

este fără îndoială o izomerizare termică, la fel poate şi izomerizările *cis*-stilbenului şi a *cis*-cinamatului de metil, în formele *trans* respective. Izomerizarea acidului maleic în acid fumaric (care are loc încet pe la 130°) şi a acidului *cis*-cinamic în acid *trans*-cinamic, la distilare, ar putea fi însă reacţii catalizate de aciditatea proprie a substanţelor.

Izomerizarea *cis* ⟶ *trans* comportă o decuplare a electronilor π ai dublei legături, printr-un mecanism oarecare, o rotire în jurul legăturii simple ce ia astfel naştere şi o refacere a dublei legături. După unele reprezentări simpliste, decuplarea electronilor π ai unei duble legături ar necesita circa 65 kcal/mol (vol. I). Energia de activare a reacţiei de izomerizare *cis* ⟶ *trans* trebuie să fie la fel de mare sau mai mare. La izomerizarea *cis* ⟶ *trans* a stilbenului s-a găsit o energie de activare de 43 kcal/mol. Aceasta arată că nucleele benzenice nu intervin decît puţin în acest proces. La izomerizarea maleatului de metil în fumarat de metil, energia de activare este însă de numai 26,5 kcal/mol. Este posibil ca aici să intervină cu o pondere mai mare structura cu sarcini despărţite:



Izomerizarea acidului maleic în acid fumaric necesită o energie de activare de numai 15.8 kcal/mol. Grupa COOH avînd o tendinţă spre conjugare mai slabă decît grupa $COOCH_3$, pare plauzibilă o cataliză acidă, ducînd reversibil la cationi în care are loc rotaţia liberă:

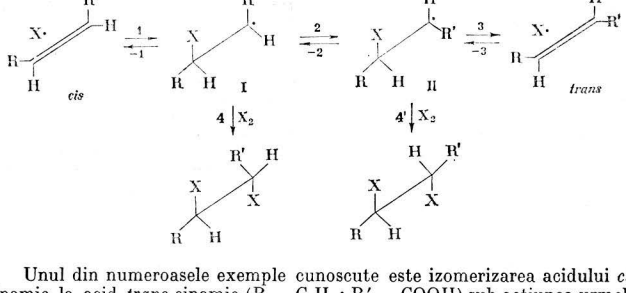


2. *Izomerizarea cis ⟶ trans catalizată.* Izomerizarea *cis* ⟶ *trans* a compuşilor olefinici poate fi catalizată de acizi (v. mai sus), de baze (de ex. de unele amine secundare), de metale alcaline ca Na sau Li, de atomi liberi (brom şi iod) şi de unii compuşi cu caracter radicalic (NO).

Astfel *cis*-stilbenul, în contact cu sodiu metalic, trece în *trans*-stilben, fără ca sodiul să sufere vreo transformare vizibilă. Este probabil că se produce, pe suprafaţa metalului, transferul unui electron de la metal la dubla legătură, ducînd la un anion-radical de tipul discutat în alt loc (vol. I, „Compuşi organo-metalici"). În acest anion-radical, dubla legătură fiind deschisă temporar, se produce o rotaţie conducînd la conformaţia stabilă, care regenerează dubla legătură restituind metalului electronul acceptat. Catalizatorii de hidrogenare (Ni, Pt) produc de multe ori o izomerizare *cis* ⟶ *trans* similară, probabil după acelaşi mecanism.

Cel mai bine a fost studiată izomerizarea *cis* ⟶ *trans* catalizată de urme de brom sau iod. Reacţia are loc sub influenţa luminii de lungime de undă mare (vizibilă). Aceasta disociază moleculele halogenilor în atomi liberi, care se leagă de unul din atomii dublei legături (nu este necesar ca lumina să fie absorbită de dubla legătură care se izomerizează). Radicalul liber halogenat I poate suferi trei transformări, notate mai jos cu —**1**, **2** şi **4**. Cu cît concentraţia de halogen este mai mică, reacţia **4** va fi mai lentă şi deci

reacția **2** urmată de **3** va avea loc mai complet. Radicalul liber II reacționează cu o moleculă de halogen la fel ca I (reacția **4'**):



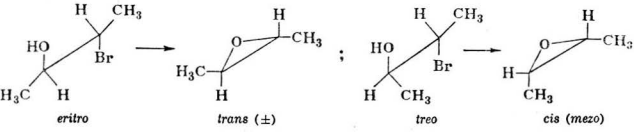
Unul din numeroasele exemple cunoscute este izomerizarea acidului *cis*-cinamic la acid *trans*-cinamic (R = C_6H_5; R' = COOH) sub acțiunea urmelor de brom și a luminii.

Corectitudinea acestui mecanism a fost verificată efectuîndu-se izomerizarea *cis*-diiodetenei, ICH=CHI, cu un izotop de iod radioactiv (I_2^*). În acest caz, R, R' și X fiind identici, reacția —1 din schema de mai sus duce parțial la ICH=CHI* (schimb de iod) și viteza acestei reacții elementare poate fi măsurată (prin determinarea creșterii radioactivității diiodetenei) independent de viteza izomerizării *cis* ⟶ *trans*. S-a găsit că reacția de schimb izotopic decurge mult mai repede decît izomerizarea *cis* ⟶ *trans*, ceea ce denotă că reacția **2**, adică rotația liberă în radical, necesită o energie de activare suplimentară (de 4 kcal/mol) A. Noyes, 1945).

3. *Izomerizarea fotochimică trans* ⟶ *cis*. Este binecunoscut faptul că izomerii stabili pot fi transformați în izomeri nestabili prin absorbție de lumină ultravioletă (v. de ex. **vol. I, „Acizii nesaturați"**). De obicei transformarea nu este cantitativă, ci se obține un amestec în care izomerul nestabil (*cis*) apare în cantități variabile. Se vorbește de un echilibru ***cis-trans* fotochimic**. Fenomenul a fost explicat astfel (G.N. Lewis, 1940). Prin absorbția unei cuante de energie, molecula este înălțată la un nivel energetic care întrece mult energia de activare a reacției de interconversie *cis-trans*. Energia electronică acumulată în molecula excitată, în caz că nu este pierdută tot ca energie radiantă (fluorescență), dă naștere unor vibrații și rotații în legăturile moleculei, între altele și unei rotații din forma *trans* în *cis*. În starea excitată, bogată în energie, molecula dăinuește un timp mai lung în forma corespunzînd izomerului *cis*, decît în aceea a izomerului *trans*. Comportarea aceasta este comparabilă cu a unui pendul care se află, în majoritatea timpului, în poziții apropiate de sfîrșitul unei oscilații, adică în pozițiile de energie potențială maximă, fiindcă în aceste poziții energia cinetică este minimă. Cînd, prin pierdere de energie, molecula revine la starea fundamentală, este mai probabil ca ea să adopte configurația în care se află majoritatea timpului, și aceasta este configurația *cis*.

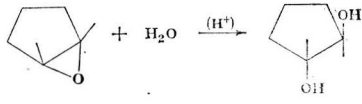
Stereochimia formării și deschiderii inelului epoxidic. 1. S-a arătat mai sus că formarea epoxizilor din halohidrine, sub acțiunea bazelor, comportă un atac pe la spate al oxigenului anionic asupra carbonului vecin de la care se îndepărtează halogenul. Din cauza aceasta, numai *trans*-ciclohexenclorhidrina poate forma un epoxid (v. p. 147). Halohidrinele diastereoizomere aciclice pot exista în două forme, *eritro* și *treo*. Fierește ambele dau epoxizi.

Fiecare diastereoizomer dă însă naștere unui epoxid diferit, căci în fiecare caz reacționează conformația cea mai favorabilă unui atac pe la spate. Un exemplu este reacția 3-brom-2-butanolilor cu hidroxizi alcalini (Winstein, 1939). La închiderea inelului epoxidic se produce o inversie a configurației la unul din atomii asimetrici.

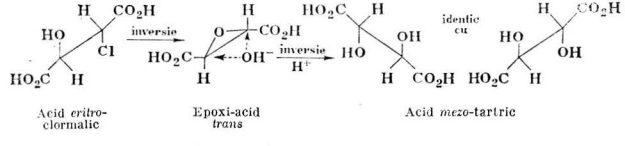


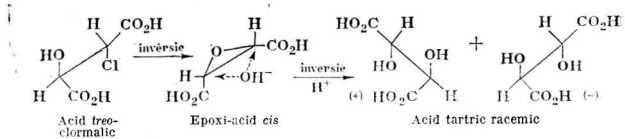
O reacție în care, dintr-un stereoizomer dat, ia naștere numai sau predominant unul din produșii stereoizomeri posibili este numită o *reacție stereospecifică.*

2. Deschiderea inelului epoxidic, prin atacul unui reactant nucleofil, are loc cu *inversia configurației.* Din oxidul de ciclopentenă se obține *trans*-1,2-ciclopentandiolul (diastereoizomerul scindabil în enantiomeri) (J. Böeseken, 1920):



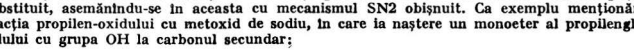
La epoxizii simetrici, atacul reactantului nucleofil are loc cu egală probabilitate la ambii atomi de carbon ai inelului. Astfel din epoxidul *trans* al acidului fumaric se formează diastereoizomerul *mezo*, iar din epoxidul *cis* al acidului maleic ia naștere un racemic (R. Kuhn, 1925):



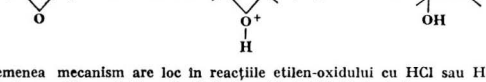


Pentru a ajunge de la o clorhidrină la un diol se produc, după cum se vede, două inversii consecutive ale configurației. Aceasta explică menținerea configurației în aparență neschimbată.

Epoxizii reacționează cu reactanți nucleofili atît în cataliză acidă cît și bazică. Epoxizii substituiți nesimetric sînt atacați de reactanții puternic nucleofili la carbonul cel mai puțin substituit, asemănîndu-se în aceasta cu mecanismul SN2 obișnuit. Ca exemplu menționăm reacția propilen-oxidului cu metoxid de sodiu, în care ia naștere un monoeter al propilenglicolului cu grupa OH la carbonul secundar:



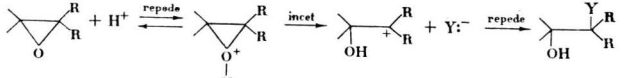
Hidrolizele celor doi acizi epoxi-succinici, formulați mai sus, au loc după acest mecanism. În cataliză acidă se formează întîi, în echilibru rapid, un ion de oxoniu prin fixarea unui proton la oxigen. Acesta poate reacționa cu un reactant nucleofil sau o moleculă de dizolvant Y, în reacție bimoleculară lentă, cu inversia configurației:



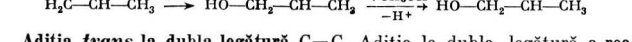
Un asemenea mecanism are loc în reacțiile etilen-oxidului cu HCl sau HBr ($Y^- = Cl^-$ sau Br^-). Aceste reacții prezintă o cinetică de ordinul III (Brönsted):

$$v = k_3\,[\text{epoxid}]\,[H^+]\,[Y^-]$$

Pe de altă parte, la epoxizii cu un carbon secundar sau terțiar, ionul de oxoniu poate da naștere unui carbocation:



Așa se explică faptul că propilen-oxidul dă cu metanolul, în cataliză acidă, predominant, monoeterul propilenglicolului izomer cu cel obținut în mediu bazic (v. mai sus):

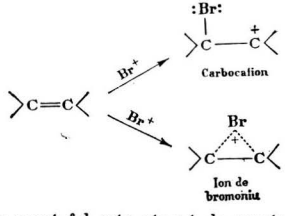


Adiția *trans* la dubla legătură C=C. Adiția la dubla legătură a reactanților electrofili obișnuiți decurge, cu unele excepții (v. mai departe), stereospecific *trans*. Astfel, adiția bromului la acidul maleic dă acid (±)-2,3-dibromsuccinic (cu peste 80% randament), în timp ce acidul fumaric dă, în aceleași condiții, acid *mezo*-2,3-dibromsuccinic (B. Holmberg; A. McKenzie; 1911). Adiția bromului la cele două *cis*- și *trans*-2-butene duce la doi diastereoizomeri similari (H. J. Lucas, 1929).

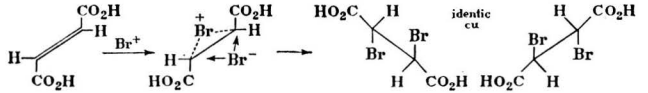
S-a mai observat adiție *trans* la reacțiile compușilor nesaturați cu halogeni în prezența apei (adiție solvolitică ducînd la halohidrine), cu hidracizii (de ex. cu DCl), cu apa în cataliză acidă, cu formadehida (reacția Prins) etc.

Adiția *trans* este deci mecanismul normal al reacțiilor de adiție electrofilă la dubla legătură C=C.

Pentru a explica mecanismul adiției *trans* a fost nevoie să se recurgă la reprezentări teoretice speciale. Dacă atacul reactantului electrofil, de exemplu al moleculei Br_2, s-ar produce pe o singură parte a planului dublei legături, ar avea loc o adiție *cis*. Dacă intermediarul ar fi un carbocation deschis și plan, cum este cel formulat mai jos, acesta ar fi atacabil cu egală probabilitate de ambele părți; s-ar obține un amestec al celor doi diastereoizomeri. Faptul că izomerii *cis* și *trans* ai alchenelor dau diastereoizomeri diferiți dovedește apariția unui intermediar care conservă configurația sterică inițială. Prin analogie cu comportarea epoxizilor, s-a admis că acest intermediar este *ciclic*. Pentru adiția halogenilor s-a propus ca intermediar un *ion de haloniu* (ion de *cloroniu*, *bromoniu* etc.), ce ia naștere prin completarea deficitului de electroni de la centrul cationic cu electroni neparticipanți ai halogenului (I. Roberts și G. E. Kimball, 1937):



Un intermediar de acest fel este atacat de reactantul nucleofil (Br^- sau H_2O) în etapa a doua a reacției de adiție; inelul se deschide și configurația se inversează, la fel ca la deschiderea inelului unui epoxid:



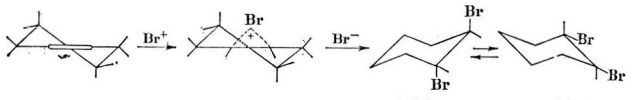
Acid fumaric — Acid *mezo*-dibromsuccinic[1]

Acid maleic — Acid (±)-dibromsuccinic[1]

[1] Pentru a transforma asemenea formule de configurație în formule de proiecție obișnuite, se rotește unul din atomii asimetrici față de celălalt, în jurul legăturii comune, până ce o pereche de grupe similare, de exemplu grupele CO_2H (iar la formele *mezo* toate trei).

La fel ca acizii maleic și fumaric liberi, reacționează stereospecific, cu bromul, esterii și alți derivați funcționali ai lor. Numai sărurile metalelor alcaline fac excepție. Maleatul de sodiu dă acid *mezo*-dibromsuccinic, la fel ca fumaratul (și ca acidul fumaric liber). Este probabil că respingerea electrostatică dintre cele două grupe COO^-, în ionul de haloniu al maleatului, provoacă desfacerea inelului și transformarea sa în ionul de haloniu al fumaratului.

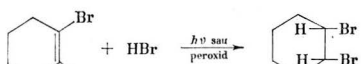
Adițiile de reactanți electrofili la cicloolefine decurg de asemenea *trans*. Prin adiție de brom la ciclohexenă se formează *trans*-1,2-dibromciclohexanul:



Din cauza geometriei stării de tranziție, cei doi atomi de brom intră în poziție *axială*. La ciclohexan, conformația diaxială trece însă repede în cea diecuatorială, mai stabilă. La sisteme ciclice rigide, cum se întîlnesc multe în clasa steroidelor, conformația diaxială se conservă.

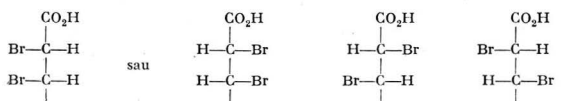
La fel ca adiția de halogeni, oxidarea alchenelor cu acid performic (și alți peracizi) duce la *trans*-dioli (v. vol. I. „Oxidarea alchenelor"). În această reacție se formează intermediar un epoxid, al cărui inel se deschide la hidroliză cu inversia configurației, în modul arătat mai sus.

S-au observat adiții *trans* nu numai în reacții heterolitice, ci și în reacții homolitice, de exemplu la *adiția în condiții peroxidice* a acidului bromhidric la alchene (v. vol. I). Din 1-bromciclohexenă se obține *cis*-1,2-dibromciclohexan. Reacția este practic total stereospecifică (H. L. Goering, 1952):



cis-1,2-Dibromciclohexan
(format prin adiție *trans*)

perechile de grupe similare) ajung în poziții eclipsate; se proiectează apoi această conformație în plan.



Acid *mezo*-dibromsuccinic

Acizii dibromsuccinici enantiomeri

Adiții *cis* la dubla legătură C=C. În timp ce mecanismul adiției *trans* este regula generală, se cunosc și cazuri de adiție *cis*.

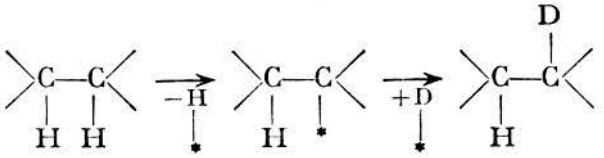
1. La cîteva, puține, hidrocarburi nesaturate, anume la acenaftilenă, la fenantren și la ciclooctatetraenă, clorul (la ultima și bromul) se adiționează *cis*. Primele două dintre aceste hidrocarburi adiționează DCl, de asemenea *cis*. Fără îndoială, aceste reacții decurg printr-un mecanism (încă neprecizat) diferit de mecanismul prin ioni de haloniu.

2. Oxidarea alchenelor cu permanganat de potasiu în soluție bazică sau cu tetroxid de osmiu duce la *cis*-1,2-dioli. Din acid maleic se formează acid *mezo*-tartric, iar din acid fumaric acid tartric racemic (v. p. 111). În aceste reacții, adiția *cis* se explică prin formarea de intermediari ciclici (v. vol. I, „Oxidarea alchenelor").

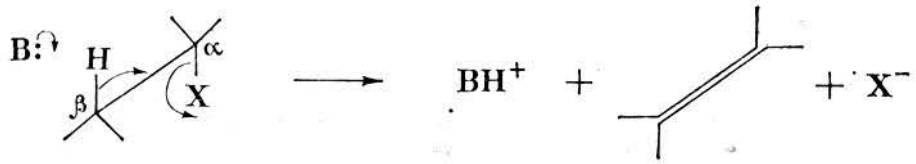
3. *Reacțiile de cicloadiție*, de exemplu adiția carbenelor la alchene ducînd la derivați de ciclopropan, sintezele dien (Diels-Alder), formarea epoxizilor prin reacția Prilejaev (vol. I) sînt, prin însăși natura lor, reacții stereospecifice *cis*.

4. *Hidrogenarea catalitică*. Compusul nesaturat fiind adsorbit (chimiosorbit) prin electronii π ai dublei legături, pe suprafața catalizatorului, el este accesibil hidrogenului numai prin una din fețele sale. Este deci de prevăzut (M. Polanyi, 1934), că adiția hidrogenului va decurge *cis*. Pentru verificarea experimentală s-a lucrat cu alchene tetrasubstituite la dubla legătură, reușindu-se în cîteva cazuri să se obțină aproape numai diastereoizomerii prevăzuți de mecanismul *cis*. În multe cazuri se obțin însă, în proporție mare, alături de produșii adiției *cis* și aceia ai adiției *trans*. Proporția variază uneori cu natura dizolvantului și cu presiunea.

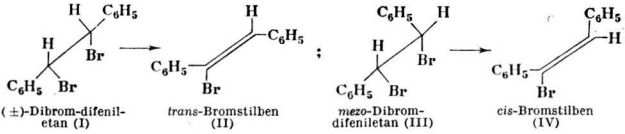
Este probabil că inițial adiția decurge întotdeauna *cis*, dar că produșii de reacție sînt apoi izomerizați. Într-adevăr catalizatorii de hidrogenare pot detașa atomi de hidrogen de la compuși saturați, după cum rezultă din schimbul hidrogenului cu deuteriu ce are loc sub acțiunea acestor catalizatori (steluța reprezintă legătura cu catalizatorul):



Stereochimia reacțiilor de eliminare. 1. *Eliminări bimoleculare (trans).* Reacțiile obișnuite de eliminare (mecanismul E2) comportă, după cum se știe, atacul unei baze asupra unui proton din poziția β față de o grupă X, expulzată *simultan* cu el (vol. I). Pe baza unui mare număr de observații, s-a ajuns la concluzia că cea mai favorabilă conformație pentru acest tip de eliminare (cea care duce la starea de tranziție cu energia cea mai joasă) este aceea în care H și X sînt în poziție *anti*-intercalată, adică cei patru atomi implicați în reacție, H, C_β, C_α și X, sînt în același plan *(stare de tranziție anti-coplanară)* (Young; Winstein, 1939; Barton, 1950):

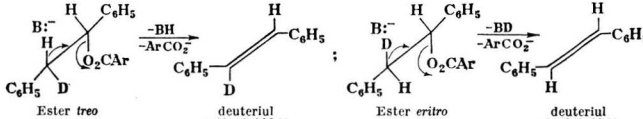


O asemenea reacție este deci o *eliminare trans*[1], stereospecifică. Un exemplu este eliminarea de HBr din cei doi dibrom-difeniletani diastereoizomeri (obținuți prin adiție de brom la cei doi stilbeni izomeri geometrici); reacția duce la *trans*, respectiv la *cis*-bromstilben (P. Pfeiffer, 1904):



În conformația I, corespunzînd stării de tranziție a reacției I ⟶ II, cele două grupe voluminoase (C_6H_5) sînt în poziții *anti*, în timp ce în III sînt în poziții *sin* (v. și p. 163). Conformația I este deci mai stabilă decît III. În starea de tranziție a reacției III ⟶ IV una din grupele fenil trebuie să treacă prin dreptul celeilalte. De aici rezultă că *trans*-alchena II se va forma mai ușor (cu viteză mai mare) decît *cis*-alchena IV. Acest lucru cunoscut calitativ de mult a fost confirmat și prin măsurători cinetice (efectuate de ex. în degradările Hofmann ale unor baze cuaternare analoage cu I și III; D. J. Cram, 1953).

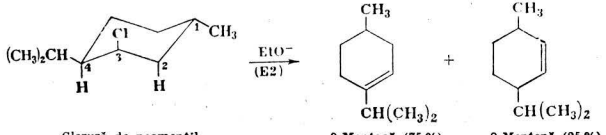
2. Formele *treo* și *eritro* ale 2,4,6-trietilbenzoaților 1,2-difeniletanolilor-2-d elimină acidul organic la tratare cu *terț*-butoxid de potasiu dînd, în fiecare caz, practic singura alchenă (*trans*-stilben) care poate proveni dintr-o eliminare *trans*. Stereospecificitatea avansată a reacției (datorită volumului mare al grupei expulzate și tendinței celor două grupe fenil de a adopta poziții *anti*-intercalate) este constatată printr-o metodă izotopică originală (D. Y. Curtin, 1953) (Ar = $C_6H_2(C_2H_5)_3$; B:⁻ = baza):



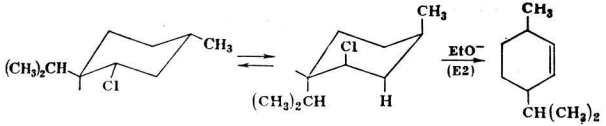
3. La eliminările din derivații cicloalcanilor ducînd la alchene, condiția stereoelectronică a coplanarității celor patru centre de reacție este împlinită numai atunci cînd protonul și anionul vecin, care părăsesc molecula, sînt în poziții diaxiale. Așa de exemplu clorura de neomentil elimină HCl în condițiile mecanismului E2 de circa 200 ori mai repede decît clorura de mentil (W. Hückel, 1940; E. D. Hughes și C. K. Ingold, 1953). În clorura

[1] Se vorbește de obicei de „eliminare *trans*", dar factorul hotărîtor depinzînd de conformația și nu de configurația reactantului, termenul *eliminare anti* este desigur cel corect.

de neomentil, conformația este determinată de grupa izopropil, care fiind cea mai voluminoasă adoptă poziție ecuatorială. Clorul are doi hidrogeni axiali vecini și dă 2-mentenă și 3-mentenă în proporții inegale. Clorura de mentil nu poate reacționa decît sub forma conformerului cu clorul și ceilalți substituenți axiali. Singurul hidrogen axial, vecin cu clorul, fiind cel din poziția 2, clorura de mentil dă numai 2-mentenă.

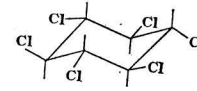


Clorură de neomentil — 3-Mentenă (75 %) — 2-Mentenă (25 %)



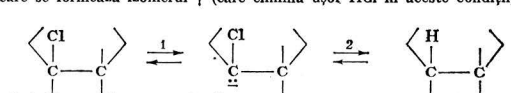
Clorură de mentil — 100 %

4. Un alt exemplu de eliminare bimoleculară *trans* îl întîlnim la hexaclorciclohexanii stereoizomeri. Dintre cei opt stereoizomeri posibili (v. vol. I), șapte conțin cel puțin o pereche de H și Cl în poziții axiale și, în consecință, reacționează ușor cu bazele (energiile de activare sînt, la diferiții izomeri, 19—21 kcal/mol). Singur izomerul β nu posedă clor axial vecin cu hidrogen axial (toți atomii Cl sînt ecuatoriali); de aceea acest izomer reacționează cu bazele, după condiții, de 7000—24 000 de ori mai încet decît ceilalți izomeri ($E = 32$ kcal/mol).



Condiția stereoelectronică a coplanarității grupelor care se elimină se explică probabil prin asistența anchimerică dată de legătura C_β—H la eliminarea anionului X^- de la C_α. Acest mecanism prezintă deci analogie cu „atacul pe la spate", din reacția de substituție bimoleculară (S. Winstein, 1939).

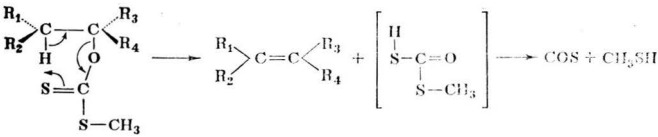
Mecanismul eliminării *cis*, din β-hexaclorciclohexan și din alți compuși similari, este încă neclar. După o propunere mai veche (S. J. Cristol, 1947), baza extrage întîi un proton, dînd un anion, din care se formează izomerul γ (care elimină ușor HCl în aceste condiții):



β-Hexaclorciclohexan — Carbanion — γ-Hexaclorciclohexan

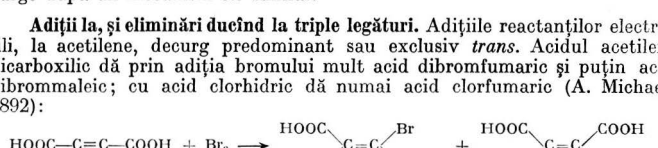
Acest mecanism a fost ulterior contestat fiindcă, efectuind reacția în EtOD și întrerupînd-o înainte de sfîrșit, β-hexaclorciclohexanul nereacționat nu conține decît foarte puțin deuteriu. Dacă s-ar forma un carbanion intermediar reacția 2 ar trebui să dea un procent mare de compus deuterat (J. Hine, 1963). Mai probabilă este o *eliminare cis* concertată (adică o reacție în care H și Cl se elimină simultan). În realitate au fost observate cîteva eliminări *cis*, atît la compuși dihalogenați cît și la compuși cu un hidrogen puternic acidificat de o grupă $ArSO_2$ vecină (F. G. Bordwell, 1954). În timp ce în eliminările *trans* din derivați ai ciclohexanului, unghiul diedru între protonul și anionul care se elimină este 180°, în eliminările *cis* acest unghi este 0°. În ambele cazuri starea de tranziție este coplanară. Coplanaritatea stării de tranziție pare să fie o condiție mai favorabilă pentru eliminare decît o stare de tranziție cu un unghi diedru de 90° (C. H. DePuy, 1962).

5. *Eliminări intramoleculare (cis).* Eliminarea de apă din alcooli, prin transformarea lor în xantogenați și descompunerea termică a acestora, după Ciugaev (v. vol. I), este o eliminare *cis*. Reacția aceasta are avantajul, asupra altor metode de eliminare de apă din alcooli, că decurge fără izomerizarea alchenei formate, datorită faptului că reacția are loc prin intermediul unei stări de tranziție ciclice (D. J. Cram, 1949). Reacția este utilizată în determinări de structură.

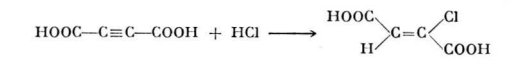


Descompunerea termică a aminoxizilor, după A. Cope (v. vol. I), decurge după un mecanism *cis* similar.

Adiții la, și eliminări ducînd la triple legături. Adițiile reactanților electrofili, la acetilene, decurg predominant sau exclusiv *trans*. Acidul acetilendicarboxilic dă prin adiția bromului mult acid dibromfumaric și puțin acid dibrommaleic; cu acid clorhidric dă numai acid clorfumaric (A. Michael, 1892):

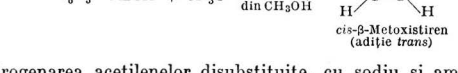


2-Butina dă cu acid bromhidric numai *trans*-2-brom-2-butenă:



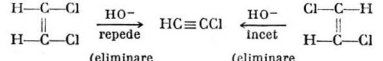
Clorura mercurică se adiționează, la acetilenă, *trans* în soluție clorhidrică și *cis* în fază de vapori (vol. I).

Adițiile nucleofile la acetilene, de exemplu a metoxidului de sodiu la fenilacetilenă, decurg de asemenea *trans:*



Hidrogenarea acetilenelor disubstituite, cu sodiu și amoniac lichid, în prezență de CH_3OH ca donor de protoni, duce la *trans*-alchene. În schimb hidrogenarea catalitică, cu nichel sau paladiu, dă naștere unor *cis*-alchene (v. mai multe exemple în vol. I; de ex. în cap. „Acizii nesaturați").

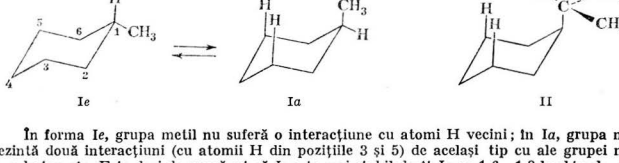
Eliminarea de hidracizi din halogeno-etilene, ducînd la acetilene, decurge preferențial *trans*; *cis*-dicloretena trece în cloracetilenă cu o viteză de 20 de ori mai mare decît izomerul *trans* (G. Chavanne, 1912):



La fel se comportă 2-brombutenele, formulate mai sus. *anti*-Aldoximele trec în nitrili prin eliminare de apă; *sin*-aldoximele nu dau această reacție (v. vol. I).

Relații între conformație și reactivitate la derivații cicloalcanilor. Reactivitatea substituenților plasați în poziții axiale ale ciclohexanului este diferită de a acelorași substituenți în poziții ecuatoriale (D. H. R. Barton, 1950).

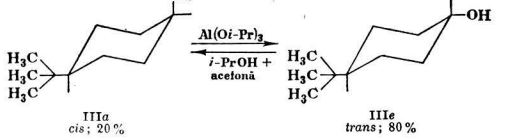
1. Conformația *anti*-intercalată a *n*-butanului este, după cum se știe, mai stabilă cu 0,8—0,9 kcal/mol decît conformația *sin*-intercalată (vol. I, „Conformația moleculelor organice"). Această energie reprezintă respingerea van der Waals între cele două grupe metil ale *n*-butanului în conformația *sin*-intercalată. Se știe de asemenea (vol. I, „Ciclohexanul") că molecula ciclohexanului este flexibilă, datorită rotației libere în jurul legăturilor C—C din inel, așa că un derivat monosubstituit, de ex. metilciclohexanul, este în echilibru reversibil rapid între două conformații Ie și Ia, în care grupa metil este pe rînd ecuatorială și axială:



În forma Ie, grupa metil nu suferă o interacțiune cu atomi H vecini; în Ia, grupa metil prezintă două interacțiuni (cu atomii H din pozițiile 3 și 5) de același tip cu ale grupei metil din *n*-butan-*sin*. Este deci de prevăzut că Ie este mai stabil decît Ia cu 1,6—1,8 kcal/mol; verificarea experimentală a indicat 1,8 kcal/mol (K. S. Pitzer, 1947). (Diferența între energia formei axiale și a formei ecuatoriale se numește *energie de conformație*.) La temperatura camerei, echilibrul Ie ⇄ Ia se stabilește la circa 95 : 5.

La etil- și izopropilciclohexan, energia de conformație este numai puțin mai mare decît la metilciclohexan (1,9 și 2,1 kcal/mol). Introducerea grupei *terț*-butil mărește însă energia de conformație la peste 5 kcal/mol. Cerința sterică deosebită a grupei *terț*-butil se datorește faptului

că această grupă, dacă ar ocupa o poziție axială, ar prezenta un metil eclipsat de hidrogenii din pozițiile 3 și 5, în timp ce grupele etil și izopropil se pot orienta astfel încît să opună un hidrogen spre interiorul inelului, ca în II. Din cauza aceasta echilibrul de tip Ie ⇄ Ia este suprimat la *terț*-butilciclohexan, care nu există decît în conformație ecuatorială. În consecință, derivații *terț*-butilciclohexanului, cum sînt cei doi alcooli izomeri geometrici *cis-trans* de mai jos, au grupele OH fixate, primul în poziție axială (III*a*), al doilea în poziție ecuatorială (III*e*) (S. Winstein, 1955):

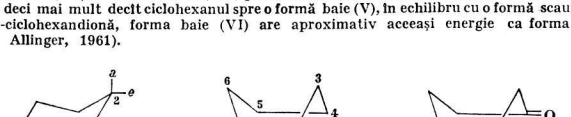


III*a* *cis*; 20 %

III*e* *trans*; 80 %

În prezență de izopropoxid de aluminiu (în soluție de alcool izopropilic conținînd puțină acetonă) cei doi alcooli sînt în echilibru (prin intermediul cetonei respective). După cum era de prevăzut, forma ecuatorială este mai stabilă (E. L. Eliel, 1957). *para*-Toluensulfonații celor doi alcooli dau la solvoliză același carbocation și deci aceiași produși de reacție. Izomerul axial (III*a*-OTs) reacționează însă mai repede decît cel ecuatorial (III*e*-OTs), cu un factor 3—4. Cauza este că grupa OTs axială, fiind mai comprimată steric, ionizează mai ușor (Winstein). De asemenea, alcoolul axial se oxidează, cu acid cromic, la cetonă, mai repede decît alcoolul ecuatorial, fiindcă cetona rezultată este mai puțin comprimată steric decît alcoolul axial, dar la fel de comprimată steric ca alcoolul ecuatorial (v. și „Efecte de conformație la steroide") (G. Vavon, 1931; A. Eschenmoser, 1955).

2. Se știe că forma scaun a ciclohexanului este mai săracă în energie decît forma baie (mai exact decît forma twist) cu 5,5 kcal/mol (vol. I). Din cauza aceasta, forma baie apare în echilibru cu forma scaun, la temperatura camerei, în proporție mai mică de 1 %. Energia mărită a formei baie este datorită eclipsării a două perechi de grupe CH_2. Cum în forma baie a ciclohexanonei (V) nu există decît o pereche de grupe CH_2 eclipsate, energia de destabilizare a acestei forme, față de forma scaun, IV, poate fi evaluată la circa 2,8 kcal/mol. Ciclohexanona înclină deci mai mult decît ciclohexanol spre o formă baie (V), în echilibru cu o formă scaun (IV). La 1,4-ciclohexandionă, forma baie (VI) are aproximativ aceeași energie ca forma scaun (N. L. Allinger, 1961).



IV V VI

În ciclohexanonă (IV), legătura ecuatorială de la carbonul din poziția 2 este eclipsată de grupa C=O. Din cauza aceasta, un halogen în poziție ecuatorială mărește frecvența de alungire a grupei C=O, în spectrul IR, cu circa 20 cm^{-1}, față de cetona nesubstituită, dar același substituent este fără influență în poziție axială. În spectrul UV, dimpotrivă, un halogen axial deplasează banda de absorbție a carbonilului spre lungimi de undă mai mari (și mărește intensitatea absorbției), iar un halogen ecuatorial are un efect contrar slab. Aceste efecte sînt adesea folosite în determinări de structură.

Din aceste cîteva exemple se vede că atît reactivitatea cît și proprietățile fizice ale moleculelor sînt mult dependente de conformație.

F. Reacții pericliclice

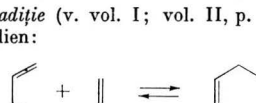
1. În capitolele precedente s-au discutat aspecte stereochimice ale unor reacții heterolitice. În cuprinsul volumului I al acestei cărți a fost menționat un număr mare de reacții care decurg prin mecanism ionic și unele reacții în care intermediarii sînt radicali liberi. Există însă o categorie de reacții importante ale compușilor organici, care nu posedă nici caracteristicile reacțiilor heterolitice nici pe cele ale reacțiilor homolitice. Ele nu sînt sensibile la catalizatori acizi sau bazici, iar polaritatea solventului nu afectează prea mult viteza de reacție; de asemenea nu sînt influențate de inhibitori sau promotori. În schimb, aceste reacții decurg cu o mare stereospecificitate, întîlnită numai la unele reacții heterolitice. S-a dedus de aici că mecanismul este *concertat*, adică reactanții se transformă în produși fără intervenția unui intermediar. Ruperea și formarea legăturilor decurg sincron, transformarea orbitalilor reactanților în orbitalii produșilor făcîndu-se lin, treptat, prin intermediul unei stări de tranziție ciclice. Reacțiile acestea au fost denumite *reacții pericliclice*.

Printre reacțiile pericliclice se numără reacții organice importante, care au fost descrise în cuprinsul acestei cărți, cum sînt sinteza dien, transpozițiile Cope și Claisen, reacții de închidere și deschidere de ciclu, unele reacții fotochimice etc.

2. *Principiul conservării simetriei orbitalilor în reacții concertate.* Tratarea mecanic-cuantică a reacțiilor pericliclice (R. B. Woodward, R. Hoffmann, 1965—1968) a permis înțelegerea mecanismului electronic; de asemenea s-au putut explica unele caracteristici, cum ar fi stereospecificitatea mare și faptul că unele reacții de acest fel decurg ușor termic, în timp ce altele, aparent asemănătoare, nu au loc decît fotochimic. S-a putut dovedi că simetria orbitalilor reactanților și produșilor joacă un rol hotărîtor, mai precis că *simetria orbitalilor se conservă în reacțiile concertate.* Aplicarea acestui principiu de conservare a simetriei orbitalilor a condus la explicarea caracteristicilor reacțiilor pericliclice și a permis stabilirea unor *reguli de selecție* (cunoscute și sub numele de regulile Woodward-Hoffmann), care arată cînd o reacție este „permisă" și cînd este „interzisă" (despre semnificația acestor termeni, v. mai departe).

3. *Tipuri de reacții pericliclice.* Există trei categorii importante de reacții pericliclice, care vor fi exemplificate în continuare pe cazuri simple, și anume:

a. Reacții de cicloadiție (v. vol. I; vol. II, p. 655). Exemplul cel mai cunoscut este sinteza dien:



b. Reacții electrociclice, din care fac parte reacții de închidere și deschidere de ciclu, cum ar fi formarea de butadiene substituite din derivați ai ciclobutenei:

c. *Reacții sigmatropice*, dintre care, ca exemplu, vom menționa transpoziția Cope (v. vol. I):

Toate aceste transformări sînt reacții de echilibru. Faptul că într-un anumit caz se obține mai mult unul sau altul dintre compuși depinde de echilibrul termodinamic și de condițiile de reacție, care pot provoca deplasarea echilibrului în modul cunoscut. Din această cauză, *sensul* reacției nu are importanță pentru discuția care urmează. Conform regulilor de selecție, este permisă (sau interzisă) atît reacția într-un sens cît și cea în sens contrar.

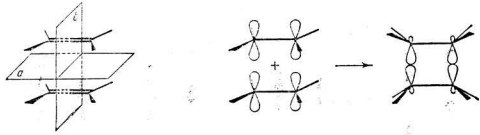
Reacții de cicloadiție. 1. După cum s-a arătat în alt loc (vol. I), alchenele nu dau la încălzire reacții de cicloadiție [2 + 2] decît în cazuri speciale. În schimb sinteza dien, o reacție de cicloadiție [4 + 2], decurge ușor și este una din metodele preparative de foarte largă aplicație. De asemenea se cunosc un număr mare de reacții de cicloadiție [3 + 2] dipolare (v. p. 655), care constituie metode de sinteză importante în clasa compușilor heterociclici. În toate aceste reacții energia de activare este furnizată *termic*.

Un alt mod de a activa moleculele reactanților constă în transmiterea energiei necesare reacției prin iradiere cu lumină. Astfel formarea inelului ciclobutanic prin cicloadiție [2 + 2] din alchene, care nu poate fi efectuată prin încălzire, reușește *fotochimic* (v. de ex. obținerea acizilor difenilciclobutan-dicarboxilici din acid cinamic, descrisă în vol. I).

Vom examina, în cele ce urmează, reacțiile de cicloadiție [2 + 2] și [4 + 2] din punct de vedere al conservării simetriei orbitalilor în cursul reacției. Vom încerca să folosim principiul conservării simetriei orbitalilor pentru a explica diferențele, observate experimental, între aceste două tipuri de reacții de cicloadiție.

2. *Cicloadiția* [2 + 2]. Să considerăm, pentru început, două molecule de etenă care se apropie una de alta, așa cum se arată în schema de mai jos,

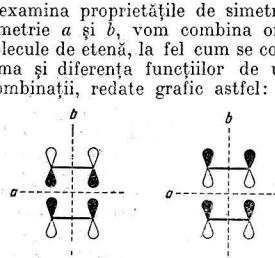
pentru a da, prin cicloadiție [2 + 2], o moleculă de ciclobutan. În cursul reacției, orbitalii reactanților se transformă în cei ai produsului:



Pentru simplificare vom lua în considerație numai cei doi orbitali π ai moleculelor de etenă și doi orbitali σ ai ciclobutanului. Această simplificare este justificată de faptul că orbitalii legăturilor σ_{C-C} și σ_{C-H} din etenă și cei corespunzători din ciclobutan nu participă la reacție. În cursul reacției, care constă în apropierea celor două molecule de etenă pînă la distanța corespunzătoare stării de tranziție și apoi formarea legăturilor σ_{C-C} din ciclobutan, se mențin permanent două plane de simetrie (notate cu *a* și *b*). Vom examina proprietățile de simetrie ale orbitalilor reactanților și produsului, față de aceste două plane. Fiecare moleculă de etenă posedă un orbital de legătură π și unul de antilegătură π^* (v. vol. I), simbolizați aici prin semnele funcțiilor de undă ale orbitalilor *p* ai atomilor de carbon (s-au folosit culorile alb și negru pentru a indica semnele + și —). La fel, fiecărei legături σ_{C-C} nou formată în ciclobutan îi corespunde un orbital de legătură σ și unul de antilegătură σ^*.

Orbital de legătură π — Orbital de antilegătură π^* — Orbital de legătură σ — Orbital de antilegătură σ^*

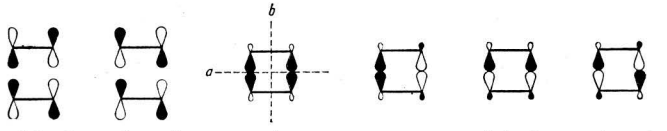
Pentru a putea examina proprietățile de simetrie ale acestor orbitali, față de planele de simetrie *a* și *b*, vom combina orbitalii de legătură π_1 și π_2 ai celor două molecule de etenă, la fel cum se combină doi orbitali atomici, adică luînd suma și diferența funcțiilor de undă corespunzătoare[1]. Sînt posibile două combinații, redate grafic astfel:



$\pi_1 + \pi_2$ — $(S_a S_b)$ — $\pi_1 - \pi_2$ — $(A_a S_b)$

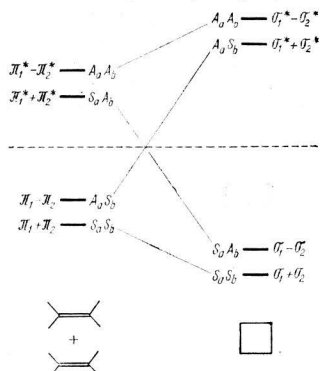
[1] Despre acest procedeu de construire a orbitalilor moleculari din orbitali atomici, v. C. D. Nenițescu, Chimie generală, Ed. didactică și pedagogică București 1972, p. 129—137.

În mod similar se procedează și cu orbitalii de antilegătură π_1^* și π_2^* ai celor două molecule de etenă și cu orbitalii σ și σ^* ai ciclobutanului:



Orbitalii sînt *simetrici* (simbol S) în raport cu un anumit plan de simetrie, dacă după reflectarea în planul respectiv se regăsește aceeași dispoziție a semnelor lobilor orbitalilor și *antisimetrici* (simbol A) dacă prin reflectare semnele lobilor sînt inversate. Astfel, orbitalul $\pi_1 + \pi_2$ este simetric atît în raport cu planul *a* cît și cu planul *b* (notație S_aS_b), în schimb orbitalul $\pi_1 - \pi_2$ este simetric în raport cu planul *b* dar antisimetric în raport cu planul *a* (simbol A_aS_b). Proprietățile de simetrie ale orbitalilor etenei și ciclobutanului, în raport cu planele de simetrie ce se mențin în cursul reacției, sînt arătate mai sus.

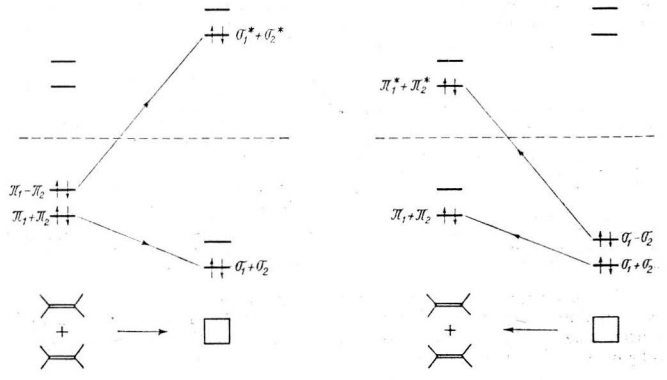
Vom aranja, în continuare, orbitalii reactanților (în stînga) și ai produsului (în dreapta) într-o schemă de orbitali moleculari, care indică (aproximativ) nivelurile energetice. Linia punctată din figura alăturată reprezintă nivelul de nelegătură și desparte orbitalii de legătură, mai stabili (dedesubt), de cei de antilegătură, mai bogați în energie (deasupra).



Conform principiului conservării simetriei orbitalilor, într-o reacție concertată *orbitalii reactanților se pot transforma numai în orbitali de aceeași simetrie ai produsului*, fapt care a fost redat prin unirea nivelurilor energetice ale orbitalilor de aceeași simetrie, din reactanți și produs. Se obține astfel o *diagramă de corelare*, care arată din care orbital al reactanților provine fiecare orbital al produsului.

Să examinăm mai îndeaproape această diagramă de corelare. În starea fundamentală, orbitalii de antilegătură ai etenei nu sînt ocupați cu electroni. Cei 4 electroni π ai celor două molecule de etenă se găsesc în orbitalii de

legătură $\pi_1 + \pi_2$ și $\pi_1 - \pi_2$. Aceștia se transformă, în cursul reacției concertate, în orbitalii $\sigma_1 + \sigma_2$ și $\sigma_1^* + \sigma_2^*$ ai ciclobutanului, de aceeași simetrie, așa cum se vede din următoarea schemă.



Prin cicloadiție [2 + 2] a două molecule de etenă în starea fundamentală (deci prin reacție activată termic) ar trebui să se formeze o moleculă de ciclobutan în stare excitată, foarte bogată în energie. Starea de tranziție necesară trebuie să fie și ea foarte defavorizată energetic. Din această cauză reacția nu se produce sau are loc numai în condiții foarte energice; ea este „interzisă".

O situație similară apare la reacția în sens contrar: ciclobutanul în starea fundamentală (în care sînt ocupați cu electroni doar orbitalii de legătură) nu s-ar putea transforma, printr-o reacție concertată, decît în două molecule de etenă, dintre care una este foarte bogată în energie; și această reacție este „interzisă" de principiul conservării simetriei orbitalilor. *Reacția de cicloadiție* [2 + 2] *termică este deci interzisă în ambele sensuri.*

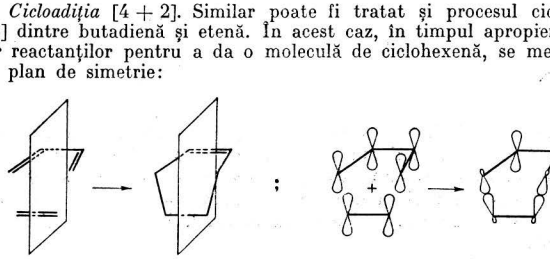
Există însă o posibilitate de a realiza cicloadiția [2 + 2] astfel încît reacția să nu necesite o energie de activare foarte mare. Dacă moleculele de etenă sînt întîi excitate fotochimic, în așa fel încît electronii sînt ridicați pe niveluri energetice superioare, ele formează ciclobutan în starea fundamentală, fără a necesita energie de activare mare. Acest proces, permis de principiul conservării simetriei orbitalilor, este redat tot de ultima schemă de mai sus, privită de la stînga la dreapta.

În consecință *cicloadiția* [2 + 2] *este, ca proces concertat, interzisă termic, dar permisă fotochimic.*

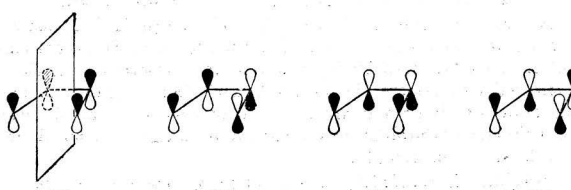
Prin reacție „interzisă" trebuie înțeles, în acest context, o reacție care, pentru a decurge concertat, necesită o energie de activare mare, impusă de conservarea simetriei orbitalilor. O reacție „interzisă" poate avea totuși loc — de obicei printr-un alt mecanism (de ex. radicalic) — dar și în acest caz cu o energie de activare relativ mare. Reacțiile „permise" au însă energii de activare considerabil mai mici și decurg de aceea cu mare ușurință.

Pentru realizarea unei anumite transformări chimice sînt posibile mai multe căi. Dintre acestea, reacția alege întotdeauna pe aceea în care transformarea reactanților în produși are loc cu cheltuială minimă de energie. (Prin reactanți înțelegem aici speciile chimice care participă la reacție: molecule în starea fundamentală, în reacțiile termice, și în stări excitate, pentru reacțiile fotochimice.). Profilul energetic al reacțiilor este redat, în modul cunoscut, prin curbe de energie potențială ale sistemului în curs de reacție (v. vol. I, Teoria stării de tranziție). O reacție concertată permisă corespunde unei „văi" dintr-o astfel de diagramă, cale pe care reacția se realizează cu consum mic de energie, datorită faptului că energia degajată la formarea noilor legături este în parte folosită pentru ruperea legăturilor vechi. Reacției interzise îi corespunde o energie de activare foarte mare și de aceea cînd totuși reacția se produce, reactanții găsesc un alt drum pe diagrama de energie potențială, care nu corespunde unei reacții concertate. O reacție concertată permisă necesită întotdeauna un consum de energie mult mai mic decît o reacție decurgînd prin intermediari ionici sau radicalici (v. și vol. I).

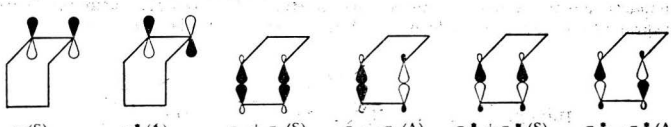
3. *Cicloadiția* [4 + 2]. Similar poate fi tratat și procesul cicloadiției [4 + 2] dintre butadienă și etenă. În acest caz, în timpul apropierii moleculelor reactanților pentru a da o moleculă de ciclohexenă, se menține un singur plan de simetrie:



Vom clasifica, și de această dată, orbitalii reactanților și produsului după simetria lor față de planul menționat. Butadiena are 4 orbitali moleculari (v. vol. I, Tratarea mecanic-cuantică a sistemelor conjugate), dintre care doi de legătură, ψ_1 și ψ_2 și doi de antilegătură, ψ_3 și ψ_4, redați mai jos împreună cu proprietățile de simetrie corespunzătoare:

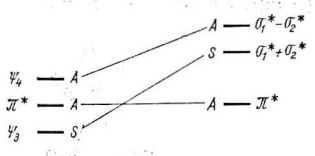


Orbitalii importanți din ciclohexenă sînt cei ai legăturii duble (π și π^*) și ai celor două legături σ_{C-C} nou formate; pe aceștia din urmă îi vom combina, ca în cazul ciclobutanului:

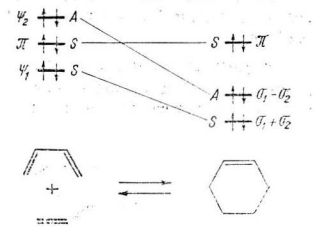


Cei doi orbitali ai etenei π și π^* se comportă simetric (S) și respectiv antisimetric (A), față de planul de simetrie.

Diagrama de corelare corespunzătoare cicloadiției [4 + 2] este redată în schema alăturată. Ca și în cazurile precedente, s-au unit nivelurile energetice ale orbitalilor corespunzînd aceleiași simetrii. Se observă că această diagramă se deosebește fundamental de cea corespunzătoare cicloadiției [2 + 2] și anume *toate* nivelurile fundamentale ale reactanților se transformă, în cursul reacției, în orbitalii stării fundamentale a produsului. Procesul este permis termic; sinteza dien decurge într-adevăr ușor, prin simpla încălzire a componentelor.



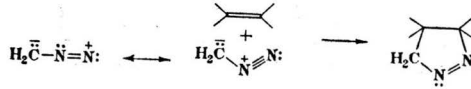
4. *Reguli de selecție în reacțiile de cicloadiție.* O generalizare a acestor observații a dus la stabilirea unor reguli pentru reacțiile de cicloadiție. O reacție de cicloadiție este permisă termic, dacă numărul total al perechilor de electroni ($\sigma + \pi$) implicați în reacție este impar și interzisă, dacă acest număr este par. Regulile de selecție se inversează pentru procesele fotochimice:



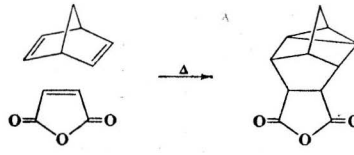
Nr. de perechi de electroni	*Permis*	*Interzis*	*Exemple*
impar	termic	fotochimic	[4 + 2], [2 + 2 + 2], [3 + 2] dipolar
par	fotochimic	termic	[2 + 2], [4 + 4]

Astfel, într-o reacție de cicloadiție [2 + 2] două perechi de electroni π se transformă în două perechi de electroni σ. Reacția este interzisă termic, dar permisă fotochimic. Cicloadiția [4 + 2] este permisă termic, deoarece

la ea participă trei perechi de electroni. Cicloadițiile [3 + 2] dipolare (v. p. 655) sînt de asemenea permise ca procese termice, căci, în afara celor două perechi de electroni π din reactanți, mai este implicată și o pereche de electroni neparticipanți. Această situație este ilustrată în exemplul următor, care reprezintă adiția unei molecule de diazometan la o dublă legătură:

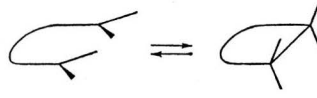


Un exemplu de cicloadiție [4 + 4] (la care participă patru perechi de electroni) este dimerizarea antracenului, care are loc cu ușurință fotochimic (vol. I). Se cunosc și reacții de cicloadiție mai complicate, de exemplu reacția între norbornadienă și anhidridă maleică:



La această reacție, care este o cicloadiție [2 + 2 + 2], iau parte trei duble legături independente. Reacție este, conform regulilor de selecție, permisă termic.

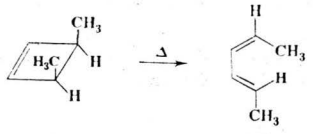
Reacții electrociclice. 1. Reacțiile electrociclice sînt procese în care se formează o legătură σ între capetele unui sistem conjugat continuu, sau reacțiile în sens invers de deschidere de ciclu:



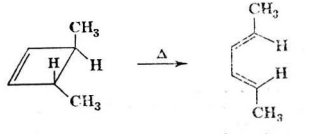
n legături π ($n - 1$) legături π + 1 legătură σ

Cel mai simplu exemplu de reacție electrociclică este transformarea ciclobutenei în butadienă (v. vol. I):

S-a observat, încă mai demult, că deschiderea inelului ciclobutenic decurge stereospecific. Astfel, 3,4-dimetilciclobutenele *cis* și *trans* formează, la încălzire, dimetilbutadiene cu configurații diferite:

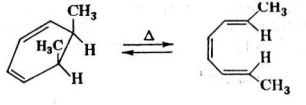


cis *cis-trans*

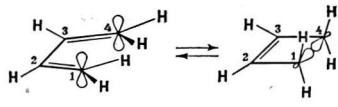


trans *trans-trans*

O altă diferență de comportare se observă dacă se compară reacții electrociclice la sisteme cu număr diferit de duble legături. Astfel, după cum s-a arătat mai sus, o ciclobutenă *cis*-disubstituită se transformă, la încălzire, într-un derivat *cis-trans*-disubstituit al butadienei. În schimb, *cis*-dimetilciclohexadiena este în echilibru termic cu *trans-trans*-dimetilhexatriena:



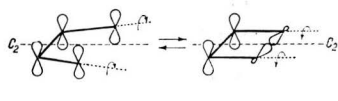
2. *Proces conrotatoriu și disrotatoriu.* Dacă se analizează procesul de deschidere (respectiv închidere) a inelului într-o reacție electrociclică, se constată că există două moduri diferite în care orbitalii reactantului se pot transforma în cei ai produsului. Vom analiza reacția electrociclică butadienă ⇄ ciclobutenă.



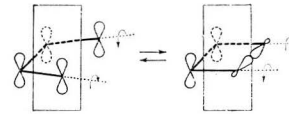
În molecula de butadienă (în conformația *s-cis*) cei 4 atomi de hidrogen ai grupelor CH_2 se găsesc în planul determinat de atomii de carbon ai moleculei. Orbitalii *p* ai atomilor C^1 și C^4 sînt însă perpendiculari pe acest

plan. În cursul reacției, pentru formarea noii legături σ_{C-C} din ciclobutenă, orbitalii de la atomii C^1 și C^4 ai butadienei trebuie să se rotească pentru a veni în planul moleculei. Evident, atomii de hidrogen ai grupei CH_2 se vor roti și ei, o dată cu această grupă, ajungînd la geometria cerută de sistemul ciclobutenic.

Există două moduri de rotație diferite, prin care se poate închide (sau deschide) inelul. Ele corespund unei rotații a orbitalilor în același sens *(conrotatoriu)* sau în sens contrar *(disrotatoriu)*:



Conrotatoriu

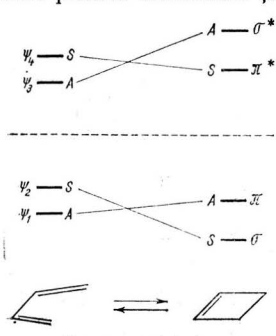


Disrotatoriu

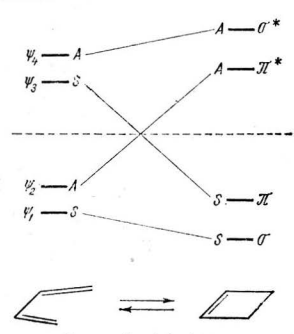
Dacă atomii de carbon C^1 și C^4 ai sistemului ciclobutenic posedă cîte un substituent, cele două moduri de deschidere duc la butadiene 1,4-disubstituite cu configurații diferite.

Pentru o analiză pe baza principiului conservării simetriei orbitalilor sînt importanți cei 4 orbitali $\psi_1 - \psi_4$ ai butadienei (v. mai sus, reacția de cicloadiție), orbitalii π și π^* ai legăturii C=C și orbitalii σ și σ^* ai legăturii C—C din ciclobutenă. Mai trebuie menționat că în cursul procesului disrotatoriu se menține, tot timpul, un plan de simetrie perpendicular pe planul moleculei, în timp ce în procesul conrotatoriu singurul element de simetrie prezent este o axă de simetrie (C_2).

Examinarea proprietăților de simetrie ale orbitalilor implicați și aranjarea orbitalilor în ordinea energiei duc la următoarele diagrame de corelare pentru procesul conrotatoriu și disrotatoriu:

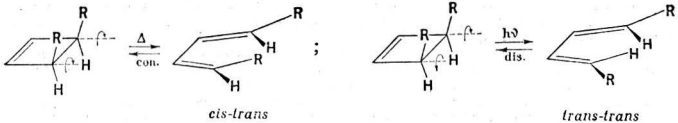


Proces conrotatoriu



Proces disrotatoriu

Cele două diagrame de mai sus se deosebesc între ele, în acelaşi mod în care se deosebesc diagramele similare pentru procesele de cicloadiţie [4 + 2], respectiv [2 + 2]. În consecinţă, transformarea electrociclică butadienă ⇄ ciclobutenă este permisă ca proces conrotatoriu decurgînd termic şi ca proces disrotatoriu, fotochimic. O *cis*-dimetilciclobutenă, de exemplu, trebuie să dea la încălzire *cis-trans*-1,4-dimetilbutadienă, iar fotochimic *trans-trans*-1,4-dimetilbutadienă, ceea ce, de altfel, se şi observă în realitate (v. mai sus).

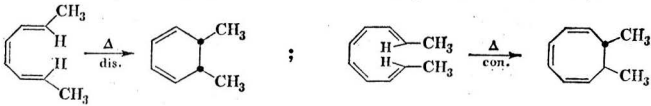


cis-trans *trans-trans*

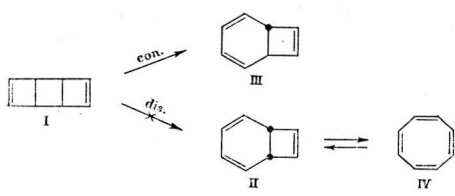
3. *Reguli de selecţie în reacţii electrociclice.* Generalizarea acestor deducţii a condus la următoarele reguli de selecţie pentru procesele electrociclice:

Nr. de perechi de electroni	*Termic permis Fotochimic interzis*	*Termic interzis Fotochimic permis*	*Exemple*
par	conrotatoriu	disrotatoriu	butadienă ⇄ ciclobutenă
impar	disrotatoriu	conrotatoriu	hexatrienă ⇄ ciclohexadienă

În concordanţă cu aceste reguli, prin închiderea termică a *trans-trans*-1,6-dimetilhexatrienei rezultă *cis*-dimetilciclohexadienă (3 perechi de electroni; proces disrotatoriu), iar din *trans-trans*-1,8-dimetiloctatetraenă rezultă *trans*-dimetilciclooctatrienă (4 perechi de electroni; proces conrotatoriu):



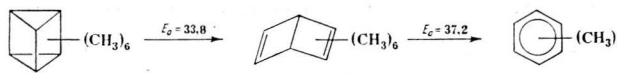
Anumiţi compuşi policiclici tensionaţi îşi datoresc stabilitatea faptului că reacţiile de stabilizare care implică deschiderea ciclului corespund unor procese electrociclice interzise de principiul de conservare a simetriei orbitalilor. Astfel sistemul triciclooctanic din dimerii ciclobutadienei (I) (v. vol. I) este mai stabil decît ar fi de aşteptat deoarece reacţia de deschidere a ciclului este interzisă termic. Procesul decurge în două etape.



Prima dintre acestea este o transformare electrociclică de tipul ciclobutenă → butadienă, permisă termic numai ca proces conrotatoriu. Acesta ar trebui să ducă însă la compusul III cu configurație *trans*, a cărui formare necesită o stare de tranziție foarte defavorizată energetic (practic imposibilă), din motive sterice. Procesul disrotatoriu prin care s-ar forma II (configurație *cis*) printr-o reacție concertată este interzis de principiul conservării simetriei orbitalilor. În consecință ruperea ciclului nu poate decurge concertat și, din această cauză, transformarea I → II are loc prin alt mecanism, care necesită un consum mare de energie. Într-adevăr, transformarea dimerului I în ciclooctatetraenă (IV) are loc numai la încălzire (~ 140°), deși ar fi de așteptat ca un sistem atît de tensionat să nu fie prea stabil.

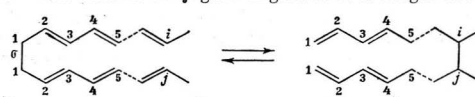
În schimb reacția II → IV este permisă ca proces concertat disrotatoriu (corespunzînd deschiderii *cis*-dimetilciclohexadienei descrisă mai sus) și, din această cauză, ea are loc cu mare ușurință, chiar la temperatura camerei, pînă la stabilirea unui echilibru (v. în vol. I, tautomeria de valență a ciclooctatetraenei).

Alți compuși extrem de tensionați își datoresc chiar existența faptului că reacțiile de stabilizare sînt interzise. Derivații substituiți ai prismanului (un izomer de valență al benzenului, v. vol. I), cu o energie de tensionare de 107,6 kcal/mol, pot fi preparați prin reacții fotochimice, din hidrocarburi aromatice. Ar fi de așteptat ca, datorită energiei foarte mari înmagazinată în legăturile sale, prismanul să se transforme spontan în benzen. Reacția de stabilizare necesită însă o energie de activare surprinzător de mare, datorită faptului că reacția (o secvență de două reacții pericinclice) nu poate decurge concertat cu conservarea simetriei orbitalilor:



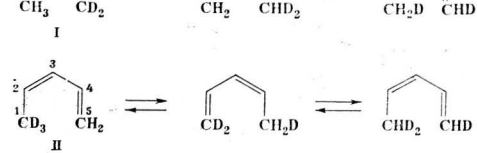
Hexametilprisman Hexametilbenzen-Dewar Hexametilbenzen

Reacții sigmatropice. 1. În reacțiile sigmatropice, o legătură σ mărginită de unul sau două sisteme conjugate migrează de-a lungul acestora:



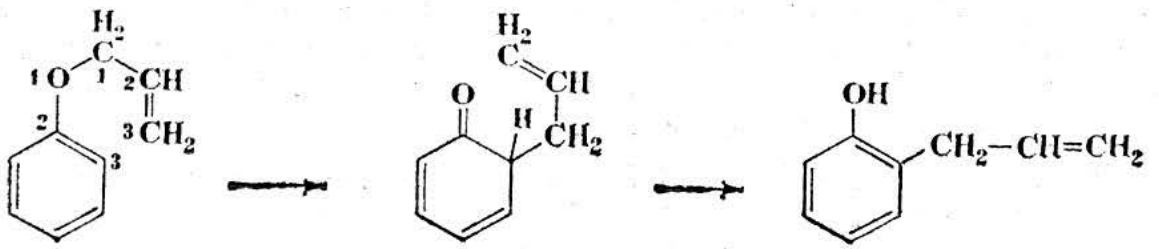
Migrare sigmatropică de ordinul [i,j]

Cel mai simplu exemplu este migrarea sigmatropică a unui atom de hidrogen de-a lungul unui sistem conjugat. Astfel la încălzirea pentadienelor I și II, marcate cu deuteriu la grupa vinil, respectiv metil, se observă o redistribuire statistică a deuteriului între pozițiile 1 și 5. Reacția constă în migrări sigmatropice [1.5] succesive de atomi de hidrogen sau deuteriu:



Un caz mai complicat îl constituie transpozițiile Cope și Claisen (vol. I). Ambele sînt procese concertate, decurgînd prin migrări sigmatropice [3.3] ale unei legături σ:

Transpoziție Cope

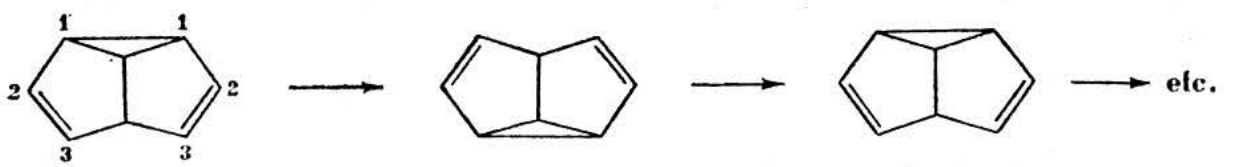


Transpoziție Claisen

2. Regulile de selecție impuse de conservarea simetriei orbitalilor pentru cazul general al unei migrări sigmatropice de ordinul [i. j] sînt următoarele:

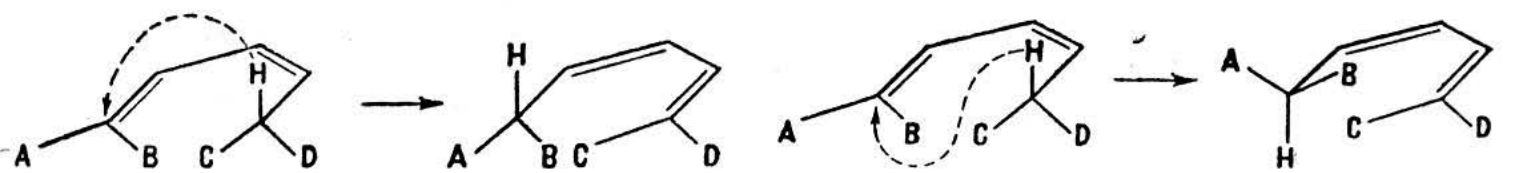
(i + j)/2	*Termic*	*Fotochimic*	*Exemple*
par	interzis	permis	[1.3], [1.7]
impar	permis	interzis	[1.5], [3.3]

Astfel, migrarea de hidrogen [1.5], redată mai sus, ca și transpozițiile Cope și Claisen sînt reacții permise termic. Transpoziția degenerată a bulvalenei este de asemenea o reacție sigmatropică [3.3] permisă termic, care decurge cu mare ușurință, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I). În sistemul semibulvalenei migrarea sigmatropică [3.3] decurge cu o viteză atît de mare încît această substanță are structură fluctuantă chiar la −110°:



Semibulvalenă

3. Regulile de selecție formulate mai sus sînt valabile pentru procesele sigmatropice în care grupa migratoare păstrează încontinuu, în timpul transpoziției, contactul cu aceeași față a sistemului polienic (migrare *suprafacială*). Dacă grupa care migrează trece de pe o față a sistemului conjugat pe cealaltă (migrare *antarafacială*), regulile de selecție de mai sus se inversează. Cele două tipuri de migrare sînt ilustrate mai jos, pentru o deplasare sigmatropică [1.5] a unui atom de hidrogen:



Suprafacială
permisă termic

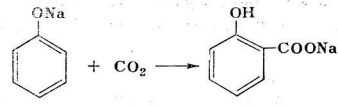
Antarafacială
permisă fotochimic

2. ACIZI FENOLICI

Acizii fenolici sînt mult răspîndiți în natură. O deosebită însemnătate au unii acizi polihidroxi-benzoici, care se obțin din taninurile naturale și din alți compuși de origine vegetală, prin hidroliză sau topire alcalină.

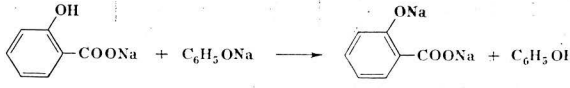
Metode de preparare. Se pot prepara acizi fenolici prin aplicarea metodelor generale, de exemplu prin oxidarea grupei metil a cresolilor, după protejarea hidroxilului fenolic (transformare în sulfat sau fosfat), prin topirea alcalină a aldehidelor fenolice greu oxidabile pe altă cale sau prin diazotarea, urmată de hidroliză, a amino-acizilor aromatici, cum este de ex. acidul antranilic. Deosebit de importantă este însă următoarea metodă de carboxilare directă a fenoxizilor alcalini.

Sinteza acizilor fenolici după Kolbe-Schmitt. 1. *a.* Prin încălzirea fenoxidului de sodiu perfect uscat, cu bioxid de carbon, se obține salicilatul de sodiu, din care se pune în libertate, prin acidulare, *acidul o-hidroxibenzoic* sau *acidul salicilic:*



Reacția decurge, în modul indicat de această ecuație, atunci cînd se lucrează într-un vas închis, sub o presiune de bioxid de carbon de 6 at, la 125°. Acesta este procedeul tehnic (după R. Schmitt, 1885), singurul aplicat astăzi.

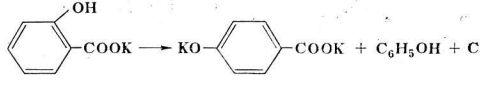
În forma inițială (Kolbe, 1860), reacția se efectua la presiunea atmosferică și la 180—200°, obținîndu-se sarea disodică a acidului salicilic. Aceasta ia naștere din reacția salicilatului de sodiu cu fenoxidul de sodiu în exces. Fenolul liberat astfel este antrenat de excesul de bioxid de carbon:



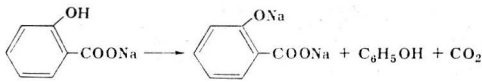
Prin urmare, la efectuarea reacției în vas deschis, nu se transformă în acid salicilic decît jumătate din fenolul introdus în reacție.

b. La tratarea fenoxidului de potasiu, cu bioxid de carbon, în condițiile indicate mai sus (varianta Kolbe) se obține, la 125°, aproape numai salicilat dipotasic; la 220° se formează însă numai *p*-hidroxibenzoat dipotasic.

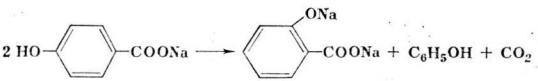
Prin încălzirea salicilatului de potasiu la 230° se obține *p*-hidroxibenzoat dipotasic, fenol și bioxid de carbon (metodă de preparare pentru *acidul p-hidroxibenzoic*):



Salicilatul de sodiu tratat în mod asemănător nu suferă izomerizare în *p*-hidroxibenzoat, ci dă numai salicilat disodic:



Dimpotrivă, *p*-hidroxibenzoatul de sodiu trece la 280°, în curent de CO_2, în salicilat disodic:

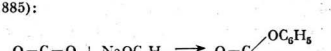


La fel se comportă şi salicilatul de litiu.

Rezultă de aici că *reacţia Kolbe este o reacţie reversibilă* şi că la temperatură înaltă se ajunge la echilibru (reacţie controlată termodinamic). Pe de altă parte se constată că echilibrul dintre anionii izomeri *orto* şi *para*:

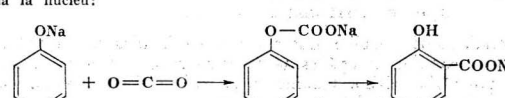
este influenţat în mod diferit de cationii sodiu şi potasiu. Explicaţia probabilă a acestui fenomen, unic în felul său, este următoarea: ionii de sodiu şi litiu formează, cu ambele grupe anionice, complecşi chelatici care stabilizează forma *orto*, în timp ce ionul de potasiu cu volum mai mare chelatizează mult mai slab şi la temperatură înaltă deloc. În cazul acestui ion din urmă se formează, la temperatură joasă (125°), un amestec de izomeri *orto-para* (control cinetic sau chelatizare slabă). Prin încălzire prelungită, echilibrul se deplasează apoi în favoarea formei termodinamic stabile, care este forma *para*.

c. Mecanismul sintezei Kolbe. Prin tratarea fenoxidului de sodiu, cu bioxid de carbon, la rece, se formează un compus cristalizat, căruia i s-a atribuit formula unui ester-sare al acidului carbonic (R. Schmitt, 1885):



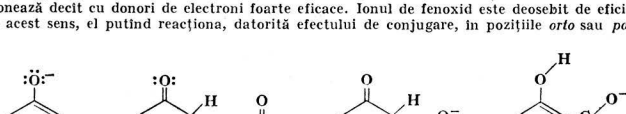
Formularea aceasta este foarte plauzibilă căci alcoxizii metalelor alcaline reacţionează în mod analog cu bioxidul de carbon, dînd carbonaţi micşti de metal alcalin şi alchil (vol. I). Ca şi aceşti compuşi alifatici, carbonatul de fenil-sodiu se hidrolizează în contact cu apa şi se descompune reversibil în componente, la presiune joasă sau la 80°, la presiunea normală.

În conformitate cu o teorie veche a substituţiei aromatice, s-a admis multă vreme că esterul-sare de mai sus este un intermediar în sinteza Kolbe, care ar fi deci o transpoziţie de la grupa funcţională la nucleu:



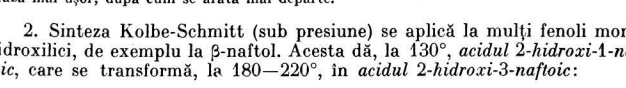
Teoria aceasta este contrazisă de fapte. În primul rînd, esterul-sare se descompune termic la o temperatură mult mai joasă decît aceea la care are loc formarea salicilatului de sodiu și deci nu poate apărea ca intermediar în condițiile în care are loc efectiv sinteza Kolbe. Pe de altă parte, s-a preparat un ester-sare cu $^{14}CO_2$ și s-a tratat acest compus cu CO_2 nemarcat, la 170° și 6 at. Salicilatul de sodiu obținut nu conținea o proporție de ^{14}C mai mare decît cea calculată pentru cazul că tot bioxidul de carbon provine din faza gazoasă (E. A. Șilov).

Bioxidul de carbon este un reactant electrofil, după cum se constată din reacția sa cu diferiți anioni organici, cum sînt aceia ai compușilor organo-metalici (vol. I) și ai cetonelor sodate (v. p. 54). Activitatea electrofilă a bioxidului de carbon este însă mică, de aceea el nu reacționează decît cu donori de electroni foarte eficace. Ionul de fenoxid este deosebit de eficient în acest sens, el putînd reacționa, datorită efectului de conjugare, în pozițiile *orto* sau *para*:



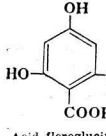
Potrivit acestui mecanism, sinteza Kolbe nu este altceva decît o inversare a reacției de decarboxilare. Efectul de conjugare fiind mai puternic în fenolii dihidroxilici, aceștia reacționează mai ușor, după cum se arată mai departe.

2. Sinteza Kolbe-Schmitt (sub presiune) se aplică la mulți fenoli monohidroxilici, de exemplu la β-naftol. Acesta dă, la 130°, *acidul 2-hidroxi-1-naftoic*, care se transformă, la 180—220°, în *acidul 2-hidroxi-3-naftoic*:



Compusul acesta din urmă este un intermediar prețios al coloranților azoici (v. „Naftol AS").

3. Fenolii di- și trihidroxilici, în special cei conținînd hidroxil în poziția *meta*, reacționează mai ușor decît fenolii monohidroxilici. În aceste reacții nu mai este necesară excluderea riguroasă a apei, ci este suficientă încălzirea fenolului cu o soluție de carbonat de amoniu sau de carbonat acid de potasiu, la 130—160°. Din resorcină se obține astfel *acidul β-resorcilic* (2,4-dihidroxibenzoic), iar din pirocatechină *acidul protocatechic* (3,4-dihidroxibenzoic) (v. formulele p. 182 — 183). *Acidul floroglucincarboxilic* (2,4,6-trihidroxibenzoic) se formează și mai ușor, încălzind floroglucina, scurtă vreme la 70—100°, cu o soluție de bicarbonat de potasiu.

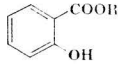


Acid floroglucincarboxilic

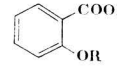
Proprietăți. Acizii fenolici sînt substanțe cristalizate. În apă rece sînt în general greu solubili, în apă caldă ușor; de asemenea se dizolvă în alcool și eter. Despre tăria acizilor fenolici v. p. 26. Acizii fenolici dau, cu clorura ferică, colorații intense violete pînă la negre.

Cu carbonații alcalini, acizii fenolici formează săruri ale grupei carboxil, HOC_6H_4COONa; cu hidroxizii alcalini în exces, se formează și sărurile grupelor fenolice, $NaOC_6H_4COONa$.

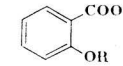
Prin încălzire cu alcooli, în prezență de acizi minerali, se obțin esteri carboxilici normali (I). Prin metodele obișnuite de alchilare, de ex. prin tratare cu iodură de metil sau sulfat de metil, în prezența hidroxidului de sodiu, sau cu diazometan în soluție eterică, se obțin eteri-esteri (II). Prin hidroliza alcalină a celor din urmă, se obțin eterii fenolici (III).



I



II



III

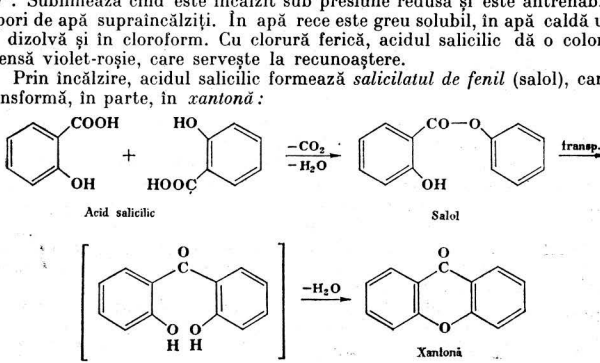
Acidul salicilic formează o clorură acidă normală, cînd este tratat cu $SOCl_2$ și urme de $AlCl_3$. Aceasta reacționează însă cu ea însăși la încălzire. Derivații acizilor fenolici, în care grupele OH sînt protejate prin acilare, formează cloruri acide în mod normal.

Acizii fenolici, deosebit de ușor cei polifenolici, se decarboxilează la încălzire, trecînd în fenolul respectiv și bioxid de carbon.

Derivați mai importanți. *Acidul salicilic*, *acidul o-hidroxibenzoic*, se găsește în stare liberă în frunzele de siminichie, în florile de mușețel și de crețușcă *(Spirea ulmaria)* și, sub formă de ester metilic, în multe uleiuri eterice, cum sînt uleiul de Wintergrün (din *Gaultheria procumbens*, nord-americană), uleiul de cuișoare, de tuberoză etc. În plante, esterul metilic al acidului salicilic este combinat cu zaharuri, sub formă de glicozide, care se hidrolizează ușor sub influența enzimelor plantei.

Recristalizat din apă, acidul salicilic formează cristale aciculare, cu p.t. 157°. Sublimează cînd este încălzit sub presiune redusă și este antrenabil cu vapori de apă supraîncălziți. În apă rece este greu solubil, în apă caldă ușor. Se dizolvă și în cloroform. Cu clorură ferică, acidul salicilic dă o colorație intensă violet-roșie, care servește la recunoaștere.

Prin încălzire, acidul salicilic formează *salicilatul de fenil* (salol), care se transformă, în parte, în *xantonă:*

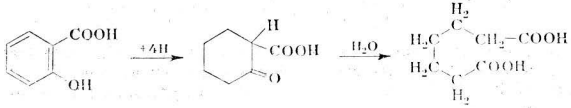


Acidul salicilic servește ca antiseptic slab și ca agent de conservare a produselor alimentare. Sub forma sării de sodiu, se întrebuințează ca medicament împotriva reumatismului articular. Derivatul acetilat la grupa hidroxil, *acidul acetilsalicilic* (p. t. 135°), este un medicament cunoscut sub numele de *aspirină*.

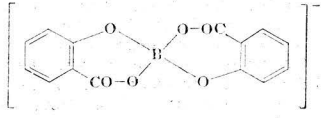
Salicilatul de metil (lichid, p.f. 222°) servește, datorită mirosului său puternic, în parfumerie. *Salicilatul de fenil, salolul* (p. t. 43°), se utilizează ca antiseptic slab. Se prepară prin tratarea salicilatului de sodiu cu fenoxid de sodiu și oxiclorură de fosfor.

Acidul salicilic se întrebuințează în cantități mari pentru fabricarea unor coloranți azoici.

Prin reducerea energică a acidului salicilic cu sodiu, în soluție de alcool amilic, se obține *acid pimelic*, care ia naștere prin scindarea acidă a acidului ciclohexanon-carboxilic, format intermediar:



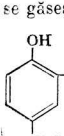
Acidul salicilic formează cu acidul boric, *acidul bor-salicilic* un acid complex, scindabil în enantiomeri datorită structurii sale spiranice (Böesecken):



Acidul m-hidroxibenzoic, p. t. 188°, se prepară din acidul *m*-sulfobenzoic, prin topire alcalină. Sublimează fără să se descompună, este ușor solubil în apă, nu dă reacție cu clorură ferică și nu are proprietăți antiseptice.

Acidul p-hidroxibenzoic, preparat în modul arătat mai sus, conține o moleculă de apă de cristalizare, pe care o pierde la 100°, și se topește apoi la 213 — 214°, descompunîndu-se în fenol și bioxid de carbon. Spre deosebire de acidul salicilic, nu se dizolvă în cloroform. (Acidul salicilic este nepolar datorită legăturii sale de hidrogen interne, în timp ce moleculele acidului *p*-hidroxibenzoic sînt legate între ele prin legături de hidrogen; v. p. 28 și un caz similar la nitrofenoli, p. 15)

Eterul metilic al acidului *p*-hidroxibenzoic, *acidul anisic* (p. t. 184°), se găsește în uleiul de anason, unde provine din anetol (vol. I) prin oxidare.

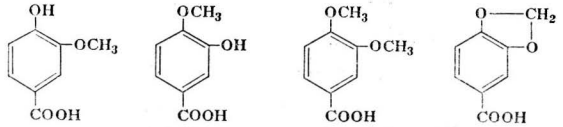

Acid protocatechic

Acizi dihidroxi-benzoici. *Acidul protocatechic* se formează prin topirea cu hidroxid de sodiu a multor produși naturali, cum sînt taninurile din clasa catechinelor (v. p. 189) și unele rășini vegetale, de ex.: guajacul, benzoe și aerelul sau asa foetida (din *Ferula asa foetida*).

Acidul protocatechic se obține din pirocatechină, prin încălzire cu o soluție de carbonat de amoniu la 130° (alături de acidul 2,3-dihidroxibenzoic). Cristalizează cu o moleculă de apă

și se topește la 199°. La distilare se descompune în pirocatechină și bioxid de carbon. Acidul protocatechic este puternic reducător. Cu clorură ferică, în soluție apoasă, dă o coloratie albastră-verde închisă.

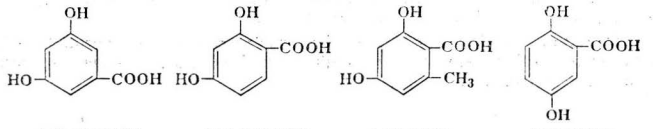
De la acidul protocatechic derivă următorii eteri fenolici:



Acid vanilic Acid izovanilic Acid veratric Acid piperonilic

Acidul vanilic (p. t. 211°) se obține prin oxidarea aldehidei respective, vanilina, a izoeugenolului (vol. I) și a alcoolului coniferilic (v. acolo). *Acidul veratric* (p. t. 179°) se formează la degradarea mai multor alcaloizi. *Acidul piperonilic* (p. t. 230°) este produsul de oxidare al aldehidei corespunzătoare, piperonalul, al safrolului, al izosafrolului și al acidului piperic (p. 186).

Printre acizii dihidroxi-benzoici, vom mai menționa aici:



Acid α-resorcilic Acid β-resorcilic Acid orselic Acid gentisic

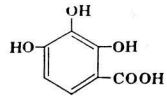
Acidul α-resorcilic (p. t. 232°) se prepară din acidul 3,5-disulfobenzoic prin topire alcalină și servește la fabricarea unor coloranți azoici și oxazinici. Nu dă reacție cu clorura ferică.

Acidul β-resorcilic (p. t. 213°) se formează la încălzirea resorcinei cu o soluție de carbonat de amoniu. Cu clorură ferică dă o coloratie roșie.

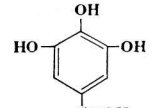
Acidul orselic (p. t. 176°), omologul metilic al acidului β-resorcilic, se descompune prin încălzire peste punctul de topire, în bioxid de carbon și orcină (vol. I). Cu clorură ferică se colorează violet intens. Despre apariția sa în plante, v. p. 188.

De la hidrochinonă derivă *acidul gentisic* (acid 2,5-dihidroxibenzoic), cu p. t. 200°. Se obține din hidrochinonă, prin sinteză Kolbe, mai bine din acidul 5-bromsalicilic, prin topire alcalină, sau din acidul salicilic, prin oxidare cu persulfat de potasiu. Încălzit la 215°, acidul gentisic se descompune în hidrochinonă și bioxid de carbon. Cu clorură ferică acidul gentisic dă o coloratie albastră, oxidîndu-se după cîtva timp la chinonă și bioxid de carbon. Acidul gentisic servește ca medicament pentru tratarea reumatismului.

Acizi trihidroxi-benzoici. *Acidul 3-pirogalol-carboxilic*, un produs sintetic, se obține din pirogalol, prin încălzire cu o soluție de bicarbonat de amoniu sau de potasiu. La 195—200°, acest acid se descompune în bioxid de carbon și pirogalol.



Acid 3-pirogalol-carboxilic

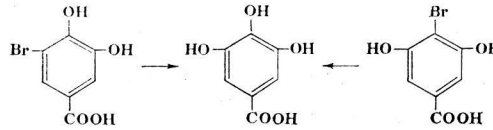


Acid 4-pirogalol-carboxilic
(Acid galic)

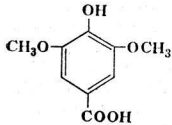
Acidul 4-pirogalol-carboxilic, acidul galic, cel mai răspîndit reprezentant al clasei, se găsește în stare liberă numai în cantitate mică, în gogoșile de ristic, în coaja de stejar, în frunzele de ceai și în unele taninuri; în stare combinată, este componenta principală a galotaninurilor, din care se obține prin hidroliză acidă sau enzimatică.

Pentru prepararea industrială, se folosesc extracte apoase, bogate în tanin, ale gogoșilor de ristic. Acestea se hidrolizează cu acid sulfuric diluat sau cu mucegaiuri *(Penicillium glaucum* și *Aspergillus niger)*, care conțin o enzimă, *tanaza*, capabilă să hidrolizeze taninul.

Structura acidului galic rezultă din următoarele sinteze, pornind de la acizii protocatechic, respectiv α-resorcilic, monobromurați. Aceștia trec, prin topire alcalină, în acid galic:



Acidul galic cristalizează în ace incolore, mătăsoase, cu o moleculă de apă de cristalizare. Se topește anhidru, la 222°, descompunîndu-se în bioxid de carbon și pirogalol. Reacția aceasta servește la prepararea pirogalolului. Acidul galic se dizolvă greu în apă rece, ușor în apă caldă, în alcool și în eter. Are un gust acrișor și astringent.



Acid siringic

Acidul galic are proprietăți reducătoare puternice: precipită metal din soluțiile sărurilor de argint și de aur. În soluție alcalină absoarbe oxigen din aer, întocmai ca pirogalolul, colorîndu-se brun. Sarea feroasă a acidului galic este solubilă în apă și incoloră; sarea ferică este, dimpotrivă, colorată intens și insolubilă. Clorura ferică produce, de aceea, în soluția apoasă a acidului galic, un precipitat albastru-negru.

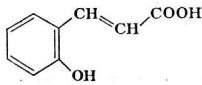
Cerneala neagră, mult utilizată înainte, era o soluție apoasă de acid galic sau tanin, sulfat feros, puțin acid sulfuric și gumă arabică. Cernelurile folosite astăzi conțin numai coloranți organici.

Sarea bazică de bismut a acidului galic, $(HO)_3C_6H_2COOBi(OH)_2$, se întrebuințează în medicină, ca dezinfectant extern inodor, sub numele de *dermatol*.

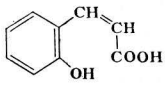
Eterul dimetilic al acidului galic, *acidul siringic*, se formează la degradarea moleculelor mai multor produși naturali, cum sînt antocianidinele: malvina și oenina (v. acolo).

Acizi hidroxi-cinamici și derivații lor. Printre acizii fenolici cu carboxilul legat de o catenă laterală, vom menționa aici numai cîțiva derivați ai acidului cinamic, care au însemnătate ca produși naturali.

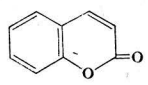
Se cunosc doi *acizi orto-hidroxi-cinamici* stereoizomeri: unul derivă de la acidul *trans*-cinamic și este numit *acidul cumaric* (sau *ortocumaric*), celălalt de la acidul *cis*-cinamic, și este numit *acidul cumarinic:*



Acid cumaric



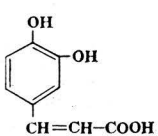
Acid cumarinic



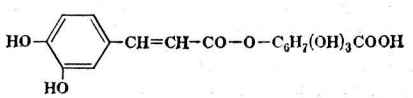
Cumarină

Numai acidul cumaric poate exista în stare liberă (cristale aciculare cu p. t. 214°). El se obține din acidul *o*-aminocinamic, prin diazotare și hidroliză, și se găsește și în unele plante alături de cumarină. Datorită configurației *cis* a dublei legături, acidul cumarinic se transformă, cu mare ușurință, în lactona sa, *cumarina*, de aceea nu este cunoscut decît în această formă și ca săruri, obținute din cumarină prin desfacerea inelului cu hidroxizi alcalini. Soluțiile sărurilor acidului cumarinic sînt galbene. Prin încălzirea lor îndelungată, cu un exces de hidroxid alcalin, ele se izomerizează dînd sărurile acidului cumaric, stabile. Pe de altă parte, acidul cumaric se transformă, sub acțiunea luminii ultraviolete, în acid cumarinic.

Acidul cafeic, *acidul 3,4-dihidroxicinamic*, este mult răspîndit în natură; se găsește de exemplu în cucută, în degețelul roșu *(Digitalis purpurea)*, în rășina coniferelor și este o componentă a *acidului clorogenic*, a cărui sare de potasiu apare, sub forma unei combinații moleculare cu cafeina, în concentrație mare, în boabele de cafea (K. Freudenberg). Acidul clorogenic este o depsidă a acidului cafeic cu acidul chinic, în care acidul cafeic este esterificat cu hidroxilul din poziția 3, a acidului chinic.



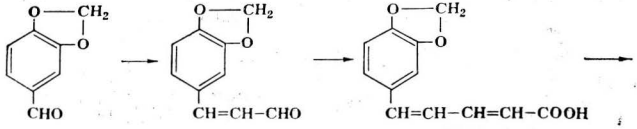
Acid cafeic



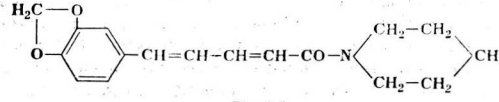
Acid clorogenic

Acidul cafeic se obține din acidul clorogenic, prin hidroliză. El are proprietăți reducătoare și dă, cu clorura ferică, o colorație verde. Prin topire cu hidroxid de potasiu, trece în acidul protocatechic. Acidul cafeic a fost sintetizat pornindu-se de la aldehida protocatechică, prin condensare cu acid malonic, în prezența unei amine secundare.

Acidul piperic (p. t. 217°) se formează prin hidroliză, alături de piperidină (v. acolo), din alcaloidul *piperina*, una din componentele cu gust arzător ale piperului. Piperina este deci piperidida acidului piperic. *Acidul izopiperic*, un stereoizomer al acidului piperic, a fost obținut din piperonal, prin condensare cu acetaldehidă, urmată de o condensare Perkin cu anhidridă acetică și acetat de sodiu:



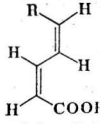
Piperonal — Acid izopiperic



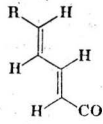
Piperină

Componenta principală cu gust arzător, din piperul negru, *chavicina*, este un stereoizomer lichid al piperinei. Ea apare alături de piperină, dar în proporție mai mică decît aceasta, în piper.

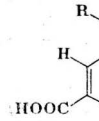
Acidul piperic poate exista în patru forme stereoizomere:



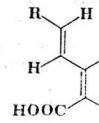
α,β-*cis*; γ,δ-*cis*
Acid chavicinic



α,β-*trans*; γ,δ-*trans*
Acid piperic



α,β-*trans*; γ,δ-*cis*
Acid izochavicinic



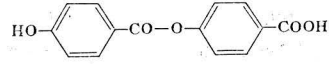
α,β-*cis*; γ,δ-*trans*
Acid izopiperic

Chavicina este, cu mare probabilitate, piperidida acidului chavicinic. Acest acid nu poate fi însă izolat pur din chavicină, prin hidroliză alcalină, deoarece suferă izomerizare în acid izochavicinic (p. t. 202°) sub influența alcaliilor. *Acidul izopiperic* (p. t. 145°) se formează prin sinteza formulată mai sus.

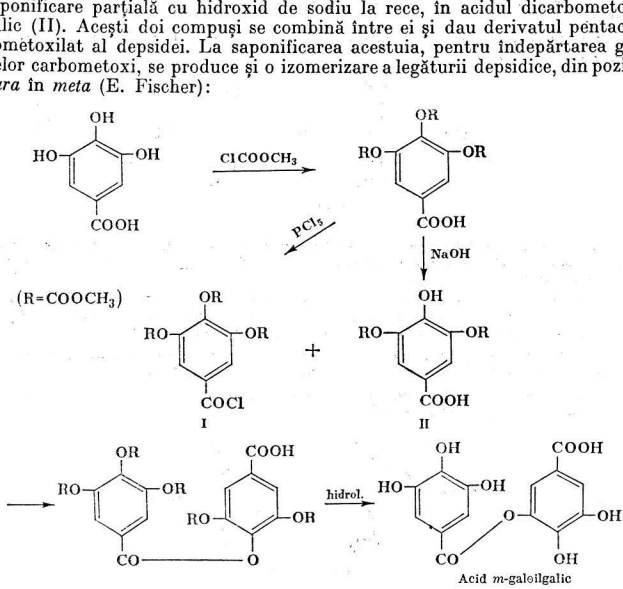
Depside. Sub denumirea de depside (de la *depsein* = a tăbăci) se cuprind, după Emil Fischer, combinații rezultate din două sau mai multe molecule

de acizi fenolici, unite între ele prin legături esterice și având proprietăți mai mult sau mai puțin asemănătoare cu ale taninurilor naturale.

Ca exemplu vom menționa *acidul di-p-hidroxibenzoic* (o didepsidă) obținut pe cale sintetică, din acid *p*-hidroxibenzoic prin protejarea grupei fenolice, transformare în clorură acidă și condensare cu o nouă moleculă din acest acid:

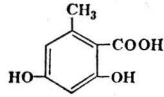


Însemnată este o didepsidă a acidului galic, *acidul m-galoilgalic* sau *acidul m-digalic*, care apare în natură ca o componentă a multor taninuri (v. mai departe); se obține din taninuri, de exemplu, din taninul chinezesc, prin hidroliză blîndă. Acidul *m*-galoilgalic a fost sintetizat pornindu-se de la acidul galic, pe următoarea cale: grupele fenolice se protejează întîi prin acilare cu cloroformiat de metil (vol. I), obținîndu-se acidul triecarbometoxi-galic. Acesta se transformă, prin tratare cu pentaclorură de fosfor, în clorura acidă I și, prin saponificare parțială cu hidroxid de sodiu la rece, în acidul dicarbometoxi-galic (II). Acești doi compuși se combină între ei și dau derivatul pentacarbometoxilat al depsidei. La saponificarea acestuia, pentru îndepărtarea grupelor carbometoxi, se produce și o izomerizare a legăturii depsidice, din poziția *para* în *meta* (E. Fischer):

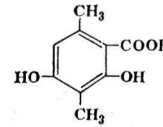


Acidul *m*-galoilgalic formează cristale cu p. t. 285°. El precipită gelatina, din soluție apoasă, întocmai ca taninurile (spre deosebire de depsidele simple, cum este acidul di-*p*-hidroxibenzoic, cărora le lipsește această proprietate).

Depsidele izolate din licheni, în număr foarte mare, derivă, după Y. Asahina, de la următorii doi acizi fenolici:



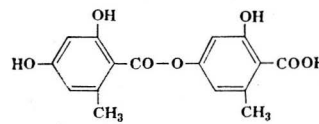
Acid orselic (Acid orcin-carboxilic)



Acid metilorcin-carboxilic

În depsidele naturale se găsesc și numeroși derivați ai acestor acizi, în care grupele metil sînt înlocuite cu alchili superiori sau cu CH_2OH, CHO, COR, COOH sau CH_2OR. În unele depside naturale, una sau mai multe grupe OH sînt metilate. Vom menționa aici numai puține exemple.

Acidul lecanoric, p. t. 166°, o didepsidă a acidului orselic, a fost izolat din genurile *Lecanora*, *Rocella* și *Variolara*.



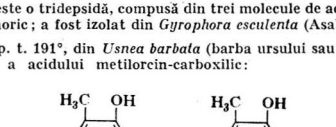
Acid lecanoric

Prin hidroliză, acidul lecanoric dă două molecule de acid orselic. Acidul lecanoric a fost obținut și pe cale sintetică, din acid orselic, printr-o metodă analoagă celei folosite la sinteza acidului *m*-galoilgalic (E. Fischer).

Eritrina, p. t. 148°, esterul acidului lecanoric cu alcoolul tetrahidroxilic eritritolul, se găsește în *Rocella tinctoria*. *Acidul evernic*, p. t. 169°, eterul metilic al acidului lecanoric (cu grupa metoxi în poziția *para* față de carboxilul depsidic) apare în unele specii de *Evernia*.

Acidul giroforic este o tridepsidă, compusă din trei molecule de acid orselic legate în același mod ca în acidul lecanoric; a fost izolat din *Gyrophora esculenta* (Asahina).

Acidul barbatic, p. t. 191°, din *Usnea barbata* (barba ursului sau mătreață de arbori) este o didepsidă metilată a acidului metilorcin-carboxilic:



Acid barbatic

Taninuri naturale și sintetice

Se numesc *taninuri* acele componente cu gust astringent, ale plantelor, care au, în soluție apoasă, proprietatea de a transforma pielea crudă în piele tăbăcită. Noțiunea de tanin nu decurge deci din clasificarea chimică, ci din tehnologie. Păstrarea ei este totuși justificată de faptul că acești compuși au o serie de proprietăți comune: ei sînt absorbiți în întregime, din soluție apoasă, de praful de piele; ei dau cu gelatina, cu alcaloizii și cu acetatul de plumb, precipitate și se colorează intens cu clorura ferică. Ultimele două dintre aceste reacții sînt specifice fenolilor și dovedesc caracterul fenolic al acestor substanțe.

Taninurile sînt mult răspîndite în natură. Ele se găsesc în coaja, frunzele și fructele multor plante. Printre taninurile izolate din plante crescînd în zona temperată, singurele care au întrebuințări tehnice sînt cele din coaja de stejar (Quercus sessiliflora și Q. pedunculata) și din coaja de molid (Picea excelsa). Se mai întrebuințează (în U.R.S.S.) și coaja de salcie (Salix viminalis și S. caprea) și de mesteacăn (Betula alba). Mult mai numeroase și mai importante pentru tehnică sînt taninurile obținute din vegetale exotice. Vom menționa dintre acestea: *sumachul*, din scoarța de scumpie (Rhus cotinus), un arbust crescînd în Europa sudică și orientală; *valoneea*, din ghindele unor stejari din Grecia și Asia Mică (Quercus aegilops și Q. valonea); taninul din lemnul castanului nobil (Castanea vesca); *divi-divi*, din fructele arborelui Caesalpinia coriaria și *algarobilla* din fructele de Caesalpinia brevifolia, două specii de acacia, crescînd în America centrală și sudică; *quebracho* din lemnul arborilor Schinopsis Lorentzii și Quebracho colorado; *mimoza*, coaja unor specii de acacia australiene; *maletul*, coaja de Eucalyptus occidentalis, crescînd în Australia: *catechu* sau *gambirul*, din lemnul de Acacia catechu din India și Sumatra și *mirobalanele*, fructele uscate ale plantei Terminalia chebula, crescînd în India. Gogoșile de ristic sînt excrescențe patologice, bogate în tanin, ce apar pe frunzele sau crengile mai multor specii de stejar, în urma înțepăturii unor insecte. *Taninul turcesc* se izolează din nucile de Alep; acestea cresc pe crengile arbustului Quercus infectoria și sînt provocate de înțepătura viespei Cynips calicis trăind la sud de Dunăre și în Asia Mică; *taninul chinezesc* provine din gogoșile de ristic de pe frunzele de Rhus semialata din Asia orientală. Taninul din comerț, acidul tanic al farmacopeei, se prepara, pînă la 1870, numai din gogoșile de ristic de Quercus infectoria. Astăzi este mai răspîndit taninul chinezesc din Rhus semialata. Și în frunzele de ceai se găsește un tanin.

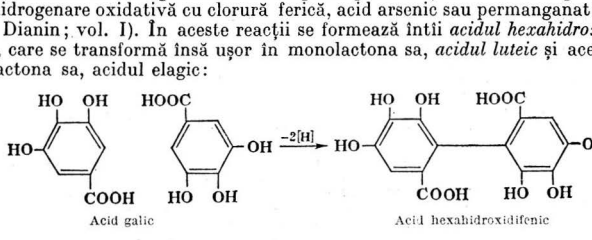
Taninurile naturale se împart în două mari clase: *taninuri hidrolizabile* și *taninuri condensate* sau *catechinice*. Taninurile din prima categorie dau prin hidroliză cu acizi minerali sau cu tanază (v. p. 184) o monozaharidă, de obicei D-glucoză și acid galic sau un derivat al acestui acid, după cum se va arăta mai jos. Taninurile condensate nu conțin zaharuri și nu pot fi descompuse în molecule simple decît prin topire alcalină. Prin încălzire uscată, taninurile hidrolizabile dau pirogalol, iar taninurile condensate dau pirocatechină. De aceea primele se numesc și taninuri pirogalolice, iar cele din urmă taninuri pirocatechinice. În prezentul capitol ne ocupăm numai de taninurile hidrolizabile. Taninurile condensate sînt derivați ai catechinei, un compus din clasa benzopiranilor și vor fi tratați o dată cu aceștia.

Clasa taninurilor hidrolizabile cuprinde, la rîndul ei, două categorii: *galotaninurile* și *elagotaninurile*. Primele dau prin hidroliză, în afară de o monozaharidă, numai acid galic; cele din urmă mai dau, în afară de acești compuși, și derivați mai complicați ai acidului galic, de tipurile arătate mai departe, printre care acidul elagic este cel mai răspîndit și cunoscut mai de multă vreme.

Taninurile naturale sînt solubile în apă, iar unele dintre ele și în etanol; în ceilalți dizolvanți sînt insolubile. Din plante, taninurile se extrag cu apă. De cele mai multe ori aceste extracte sînt amestecuri din care nu se obțin decît cu greu substanțe cristalizate unitare (v. mai departe, taninul chinezesc). Din cauza aceasta, stabilirea structurii taninurilor naturale prezintă dificultăți considerabile. Cercetarea taninurilor, începută de Emil Fischer cu elevii săi K. Freudenberg (1908) și M. Bergmann, a fost continuată, mai tîrziu, cu deosebit succes, de O. Th. Schmidt, W. Mayer, R. D. Haworth și alții.

Derivați ai acidului galic, din taninuri. În afară de *acidul m-galoilgalic*, descris mai sus, au mai fost izolați din produșii de hidroliză ai taninurilor și alți derivați ai acidului galic, compuși din două molecule ale acestui acid, împreunate în diferite moduri.

Acidul elagic ia naștere în reacțiile de hidroliză ale multor taninuri, de obicei alături de acid galic. Acidul elagic se poate obține din acidul galic prin dehidrogenare oxidativă cu clorură ferică, acid arsenic sau permanganat (reacție Dianin; vol. I). În aceste reacții se formează întîi *acidul hexahidroxidifenic*, care se transformă însă ușor în monolactona sa, *acidul luteic* și acesta în dilactona sa, acidul elagic:



Acid galic — Acid hexahidroxidifenic — Acid luteic — Acid elagic

Importantă pentru fiziologia vegetală este ușoara formare a acidului elagic prin simpla acțiune a aerului, în mediu alcalin, asupra esterilor acidului galic, printre care se numără și galotaninurile naturale. Pe această cale se formează, cu mare probabilitate, acidul elagic în natură (v. p. 194). Acidul elagic formează cristale gălbui, foarte greu solubile în apă, insolubile în alți dizolvanți, descompunîndu-se la încălzire fără a se topi. Se dizolvă în hidroxizi alcalini cu o culoare galbenă intensă.

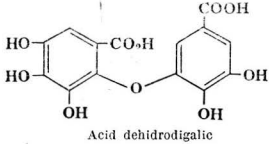
Acidul hexahidroxidifenic, primul produs de condensare oxidativă a acidului galic, a fost obținut și în forma celor doi enantiomeri (izomerie atropică, v. vol. I); se racemizează însă repede. Despre rolul important al acestui acid în structura galotaninurilor v. mai departe (p. 194).

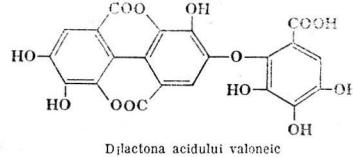
Acidul dehidrodigalic, izolat din plante tinere și din frunze de castan nobil, este compus din două molecule de acid galic, unite printr-o legătură eterică.

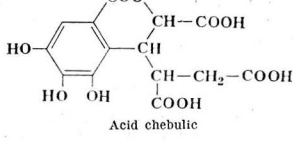
Dilactona acidului valoneic, izolată din extractul de valonea, are de asemenea structura unui eter, anume al acidului elagic cu acidul galic.

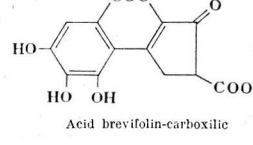
Acidul chebulic, „acidul de scindare", se obține prin hidroliza acidului chebulinic și a acidului chebulagic, două taninuri izolate din mirobalane (fructe de *Terminalia chebula*). După cum se vede din formulă, acidul chebulic poate fi considerat ca un derivat al acidului luteic, în care unul din inele este hidrogenat și scindat oxidativ.

Acidul brevifolin-carboxilic se formează prin hidroliza unui tanin, cristalizat, de culoare galbenă, *brevilagina*, izolat din algarobilla. Din formulă reiese, și în cazul acesta, înrudirea cu acidul elagic respectiv luteic, în care unul din inele a fost oxidat la o di- sau tricetonă, care a suferit apoi o transpoziție de tip benzilic, cu îngustare de ciclu. Acidul brevifolin-carboxilic se decarboxilează relativ ușor, dînd o ceto-lactonă fenolică, *brevifolina*.


Acid dehidrodigalic


Dilactona acidului valoneic

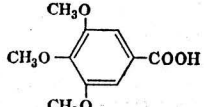

Acid chebulic


Acid brevifolin-carboxilic

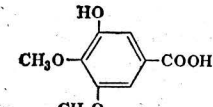
Galotaninuri. După cum s-a mai spus taninurile din această clasă dau, prin hidroliză, o monozaharidă și acid galic. Primele studii au fost efectuate cu taninul turcesc și taninul chinezesc (de E. Fischer și școala sa). Din aceste materiale nu a fost posibil să se izoleze substanțe unitare, nici chiar cu ajutorul metodelor moderne, cum sînt cromatografia de repartiție și repartiția în contra-curent. Din cauza aceasta este greu să se aplice, în această clasă de substanțe, criteriile obișnuite de puritate și identitate.

Taninul turcesc $[\alpha]_D$ $+5°$ (în H_2O) (v. proveniența, p. 189) dă prin hidroliză aproximativ cinci moli de acid galic, la un mol de glucoză, alături de puțin acid elagic. Prin metilarea totală a taninului turcesc cu diazometan, urmată de hidroliză, se obține în majoritate acid tri-O-metilgalic (I) și puțin

acid 3,4-di-O-metilgalic (II). Urmează de aici că o parte din acidul galic este conținut în moleculă ca acid *m*-galoilgalic:

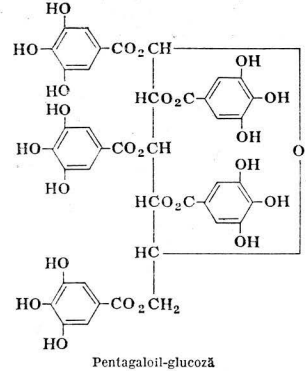


I

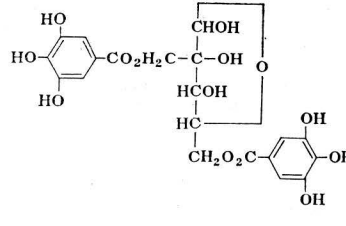


II

Pentagaloil-glucoza sintetică seamănă mult cu taninul turcesc și tăbăcește pielea ca și acesta, dar identitatea nu este perfectă fiindcă, în taninul natural o parte din acidul galic este legat ca acid *m*-galoilgalic, iar taninul natural conține și acid elagic.



Pentagaloil-glucoză



Tanin de hamameli

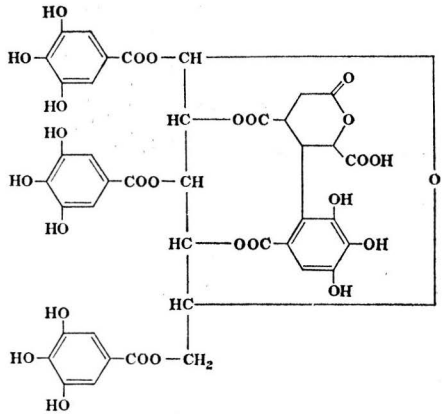
Taninul chinezesc, $[\alpha]_D$ circa $+70°$ (v. p. 189), dă prin hidroliză D-glucoză și acid galic, în raport molar de 1: 9. De aici s-a tras concluzia că aproximativ patru molecule de acid galic sînt legate sub formă depsidică. Prin metilare totală cu diazometan și hidroliză se obțin eterii di- și trimetilici ai acidului galic, în proporție molară de aproximativ 1:1. S-a dedus de aici că taninul chinezesc are o structură similară cu a taninului turcesc, dar conține patru resturi de acid *m*-galoilgalic și numai un rest de acid galic.

Prin sinteză s-a obținut o penta-*m*-digaloil-glucoză, pornindu-se de la clorura unui acid *m*-galoilgalic în care toți hidroxilii fenolici erau protejați cu grupe acetil. Cu aceasta s-au esterificat hidroxilii glucozei, obținîndu-se derivatul acetilat total al penta-*m*-digaloil-glucozei, din care s-au îndepărtat apoi grupele acetil prin hidroliză blîndă. Produsul obținut este mult asemănător cu taninul chinezesc natural.

Asemănarea nu este însă perfectă, în special în ce privește activitatea optică. Mai tîrziu a fost posibil să se separe taninul chinezesc, prin adsorpție fracționată pe hidroxid de aluminiu, în mai multe fracțiuni cu $[\alpha]_D$ variind de la $+30$ la $+158°$ (în H_2O) și cu raportul glucoză: acid galic crescînd de la 1: 8 la 1; 10. Rezultă de aici că taninul chinezesc este un amestec de molecule construite după același plan, în care grupele hidroxil ale glucozei sînt esterificate în cea mai mare parte cu acid *m*-galoilgalic, dar și cu acid galic.

Taninul de hamameli, frumos cristalizat, izolat din coaja arbustului nord-american, *Hamamelis virginica*, se distinge prin structura neobișnuită, ramificată a monozaharidei sale (2-hidroximetil-D-riboză). Această monozaharidă este esterificată cu două resturi de acid galic, cu mare probabilitate la cele două grupe de alcool primar din moleculă (v. formula).

Acidul chebulinic este un tanin cristalizat, izolat din mirobalane (v. p. 189). Prin hidroliză cu apă la fierbere el dă 3,6-digaloil-glucoză, acid galic și „acidul de scindare", numit mai tîrziu, după ce i s-a stabilit structura, acid chebulic. Formula probabilă a acidului chebulinic este (O. Th. Schmidt):



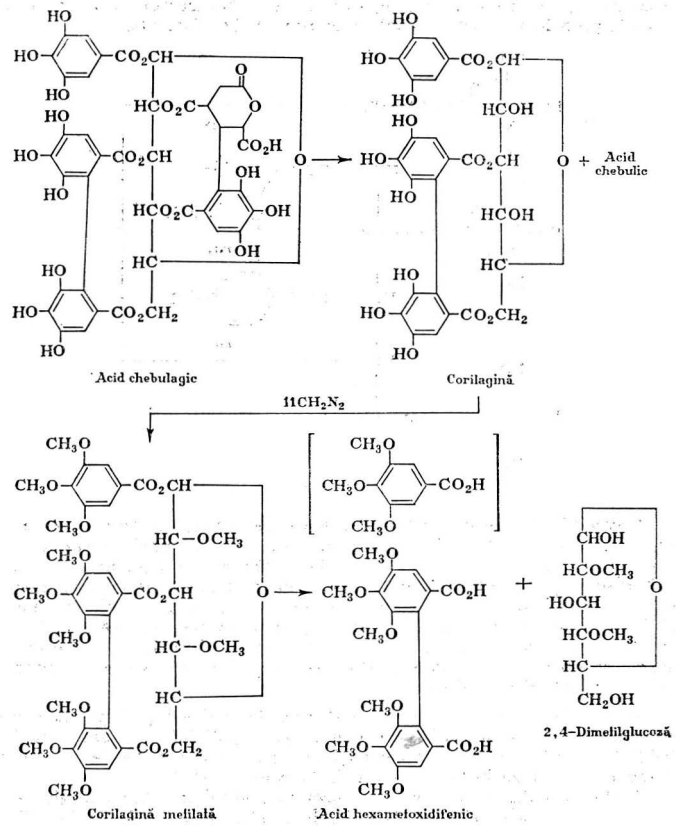
Acid chebulinic

Elagotaninuri. Se cuprind, sub această denumire, taninurile care pun în libertate acid elagic la hidroliza acidă sau chiar la simpla conservare a extractelor apoase (extracte folosite în tăbăcărie). Elagotaninurile sînt mult răspîndite în natură și importante pentru tehnică. Din clasa aceasta fac parte taninurile conținute în valonea, mirobalane, divi-divi, algarobilla, castanul nobil și coaja de stejar (taninul extras din acest material din urmă dă, prin hidroliză, 18—24% acid elagic). În anii din urmă s-au înregistrat succese remarcabile în stabilirea structurii cîtorva reprezentanți mai importanți ai acestei clase.

Acidul chebulagic și *corilagina* sînt primele taninuri obținute în stare pură cristalizată; ele au fost izolate din mirobalane și divi-divi (O. Th. Schmidt, 1948). La purificarea acestor compuși au fost folosite metodele moderne de cromatografie pe hîrtie și repartiție în contra-curent.

Acidul chebulagic trece prin hidroliză cu acid sulfuric diluat în glucoză, acid galic, acid elagic și acid chebulic. În condiții mai blînde de hidroliză

acidul chebulagic se transformă în corilagină și acid chebulic. Pe de altă parte, corilagina, metilată total cu diazometan, dă un metil-derivat, în care toate cele 11 grupe HO sînt eterificate. Din acesta se obține, prin hidroliză alcalină, acid hexametoxidifenic și 2,4-dimetilglucoză. Din toate aceste reacții se deduc următoarele formule ale celor două taninuri:



Acidul hexametoxidifenic, obținut pe calea indicată mai sus, este optic activ cu $[\alpha]_D$ +25,8°. Acesta este primul caz de activitate optică prin izomerie atropică (vol. I) întîlnit în natură. Desigur că și acidul hexahidroxidifenic, din taninuri, este optic activ; cînd este pus în libertate, prin hidroliză, acest acid se transformă însă repede, prin deshidratare, în acid elagic și totodată se racemizează. Acidul elagic nu este deci conținut ca atare în taninuri, ci este un produs artificial ce ia naștere în cursul prelucrării.

Privind formulele taninurilor, descrise mai sus, devine aparentă înrudirea lor biogenetică. Este foarte probabil că acidul chebulinic provine din pentagaloil-glucoză, printr-o transformare oxidativă a două resturi de acid galic și că acidul chebulagic este rezultatul unei eliminări oxidative de hidrogen între două resturi de acid galic din molecula acidului chebulinic.

Tăbăcirea pielii. Pielea crudă are proprietatea de a se îmbiba cu mari cantități de apă și, în această stare, este expusă putrezirii, prin acțiunea microorganismelor. În stare uscată este dură și transparentă. Prin tăbăcire, pielea pierde capacitatea de îmbibare cu apă și se transformă într-un material imputrescibil, flexibil, cu o mult mai mare rezistență mecanică.

Pielea animalelor superioare se compune din trei straturi: cel exterior subțire, *epiderma*, cel intermediar, *corium* sau *cutis*, și cel interior sau *subcutis*. Epiderma este compusă dintr-o proteină cornoasă moartă, *keratina*, asemănătoare cu materia din păr, unghii și coarne. Epiderma ca și subcutis trebuie îndepărtate în operațiile premergătoare tăbăcirii. Corium singur este materia primă a tăbăcăriei. Corium se compune din fibre de *colagen* (v. acolo) întrețesute intim, și dintr-o materie neformată, tot proteică (o glicoproteidă), *coriina*, care are rolul unui ciment între fibrele de colagen.

Coriina este solubilă în alcalii și se elimină, în cea mai mare parte, în timpul tratamentului premergător cu lapte de var (cenușărit), care are drept scop principal îndepărtarea epidermei și a părului. După curățirea prin mijloace mecanice a stratului interior, pielea este decalcificată, prin înmuiere în apă acidulată cu acizi minerali (clorhidric, sulfuric), sau cu acizi organici (formic, acetic, lactic). Îndepărtarea părului se poate face și prin operația numită *asudare*, o putrezire incipientă controlată, în care se formează amoniac.

Pielea se supune apoi unui proces fermentativ (sama), cu ajutorul unor enzime produse de bacterii ce se găsesc în tărîțe fermentate, în excrementele de cîini sau de păsări sau, cel mai bine, cu secreție pancreatică (oropon etc.). Aceasta conține enzime proteolitice (tripsină), care dizolvă unele proteine nefibroase și produc prin aceasta o afinare a fibrelor de colagen din corium, indispensabilă tăbăcirii ulterioare. Acțiunea samalei se întrerupe, în momentul voit, printr-o baie acidă (*piclaj*).

Pielea crudă (pielea gelatină) astfel preparată are un conținut mare de apă (70—80%). Abia acum se trece la tăbăcirea propriu-zisă.

1. *Tăbăcirea cu taninuri vegetale* este cunoscută încă din antichitate. Pielile se înmoaie, așezate în straturi, în putini sau în gropi cimentate, avînd între ele materialul tanant, de exemplu coajă de stejar mărunțită. După ce coaja este epuizată, se repetă operația de trei pînă la cinci ori, cu coajă nouă. Întreaga tăbăcire durează, pentru piei mai groase, 8 luni pînă la 2 ani.

Mediul, în timpul tăbăcirii, este slab acid.

Procesul poate fi scurtat pînă la aproximativ 80 de ore, în *tăbăcirea în butoi* sau *tăbăcirea cu extracte*. Aceasta se realizează în butoaie rotative, în care pielea vine într-un contact mai intim cu o soluție concentrată a taninului. Aceste extracte tanante se prepară prin tratarea părților de plante, în special exotice, cum sînt quebracho, mimoza, valoneea, lemnul de castan etc. cu apă, uneori în prezență de bisulfit de sodiu, și evaporarea soluțiilor obținute pînă la consistență păstoasă sau solidă.

2. *Tăbăcirea minerală* întrebuințează săruri de aluminiu (piele albă pentru mănuși), de fier și în special de crom. Se pornește de la alaun cromic sau de la dicromat de potasiu, care se reduce cu tiosulfat de sodiu sau cu alți agenți reducători. Soluția obținută conține o sare bazică a cromului trivalent, cu compoziția aproximativă $Cr_2(OH)_2(SO_4)_2$ (în cazul soluției sulfurice). Această sare se transformă în complecși cu molecule mari (izo-poli-baze) și caracter coloid care se fixează pe fibră. Pielea obținută este de culoare deschisă, rezistentă, dar poroasă și lipsită de consistență. De aceea, de multe ori se aplică o tăbăcire combinată, cu săruri de crom și taninuri vegetale.

3. *Tăbăcirea cu grăsimi* se efectuează prin îmbibarea pielii cu uleiuri de pește, conținînd acizi nesaturați cu cel puțin patru duble legături și expunerea ei la oxidare cu aer. Se produce o polimerizare oxidantă a grăsimii, iar polimerul rezultat rămîne strîns fixat de fibrele de colagen. Pielea obținută este moale, permeabilă pentru apă și ea poate fi spălată.

4. *Procedee speciale.* Pielea crudă, care urmează a fi tăbăcită cu grăsimi sau cu săruri de aluminiu se supune adesea unei tăbăciri premergătoare cu *formaldehidă*. La fel și blănurile. Formaldehida reacționează cu proteinele, condensîndu-se cu grupele NH ale catenelor polipeptidice, în același mod cum se condensează cu ureea (vol. I) și realizînd deci legături rigide între catene, >N—CH_2—N< (reticulare). Pielea tăbăcită numai cu formaldehidă este dură „tinichelească", resturile CH_2, care se adaugă moleculei, au o greutate minimă, în raport cu a proteinei.

Chinona are, de asemenea, proprietatea de a tăbăci pielea.

Un procedeu recent, deosebit de interesant, este *tăbăcirea cu sulfocloruri*, RSO_2Cl, și anume cu sulfocloruri alifatice obținute din alcani cu catene de 15—30 atomi de carbon, prin procedeul sulfoclorurării cu SO_2 și Cl_2 (mersoli). Sulfoclorurile se fixează de grupele —NH_2 ale fibrei de colagen, cu care formează sulfonamide, RSO_2NH—, foarte rezistente. Procedeul acesta este probabil destinat să înlocuiască tăbăcirea cu grăsimi, pentru obținerea pielilor moi.

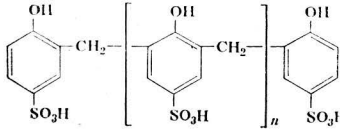
În sfîrșit, mai trebuie menționată *tăbăcirea cu taninuri sintetice* care se răspîndește din ce în ce mai mult (v. mai departe).

Modul de fixare a taninurilor, pe macromolecula de colagen, diferă cu natura lor. După cum s-a arătat mai sus, pielea pregătită pentru tăbăcire (pielea gelatină) este îmbibată cu cantități mari de apă. Această apă este fixată de grupele polare ale macromoleculei de proteină, anume de grupele COO^- și NH_3^+ prin forțe ioni-dipoli și de grupele OH și NH_2, prin legături de hidrogen. Grupele CO—NH ale macromoleculei de proteină fixează de asemenea apă de hidratare (solvatare). Rolul tăbăcirii este de a înlocui aceste molecule de apă, cu molecule de tanin mult mai tare legate de fibra de proteină, blocînd astfel centrele polare capabile de a fixa apă, ale acesteia.

Sînt trei moduri diferite prin care taninul se poate fixa de fibra de colagen: 1. *prin condensare*, adică prin formare de legături covalente, așa cum s-a arătat mai sus la formaldehidă și la sulfocloruri. Tot ca o condensare poate fi socotită și formarea de complecși între sărurile bazice de crom și grupele NH_2 ale proteinei; 2. *prin formare de săruri*, cum este cazul la unele taninuri sintetice descrise mai departe; 3. *prin legături de hidrogen*. Acest mod de fixare este acela al taninurilor vegetale obișnuite. Taninurile vegetale sînt compuși fenolici, ale căror grupe OH formează legături de hidrogen cu grupele polare ale fibrei de colagen, în același mod ca moleculele de apă. Compușii rezultați sînt însă stabili numai atunci cînd taninul are o moleculă mare și posedă deci un număr mare de grupe HO putînd forma legături de hidrogen. De aceea, fenolii mononucleari simpli nu aderă la fibră și o bună fixare se observă numai la taninurile cu molecule mari, cum sînt taninurile naturale, ale căror soluții au caracter aproape coloid. Pe de altă parte, taninul mai are în afară de funcțiunea de a bloca grupele reactive ale macromoleculei, și pe aceea de a constitui un strat protector în jurul fibrelor de colagen, împiedicînd lipirea lor. Formarea unui asemenea strat, de grosime considerabilă, mai reiese și din cantitățile mari de tanin ce se fixează de piele și care sînt, la taninurile vegetale, de minimum 25% și ajung pînă la 45% din greutatea pielei tăbăcite uscate.

După tăbăcirea propriu-zisă, pielea este supusă operațiilor de finisaj: stoarcere, egalizare (fălțuire), spălare, neutralizare, uscare, vopsire și ungere.

Taninuri sintetice. 1. Primele încercări sintetice (Stiasny, 1911) au condus la rășini de tip novolac (vol. I) sulfonate. Acestea se obțin pornindu-se de la fenoli sau cresoli sulfonați sau de la acid β-naftalinsulfonic prin condensare cu formaldehidă. Produșii („neradoli") se pot reprezenta prin formule schematizate de felul:



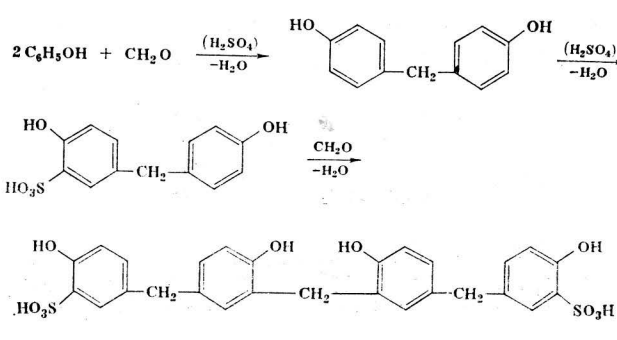
$n = 0$ până la aprox. 4

Substanțele de acest fel, puternic acide, se fixează de grupele bazice ale proteinei, ca săruri. Tăbăcirea se face la *pH* scăzut. Cantitatea de tanin astfel fixată de fibră, fiind limitată de proporția de grupe bazice ale acesteia, este mică. În consecință nu se poate realiza o tăbăcire completă și produșii de acest tip se utilizează numai ca *taninuri auxiliare*, tăbăcirea fiind apoi completată cu taninuri vegetale. Taninurile auxiliare se aplică uneori și simultan cu taninuri vegetale ceea ce prezintă mari avantaje tehnice, anume: scurtarea timpului de tăbăcire prin ușurarea pătrunderii taninurilor vegetale în piele, dizolvarea mai bună a acestor taninuri și deci o economisire a lor, apoi obținerea unei culori mai deschise a pielii.

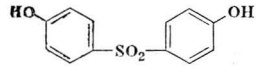
Ca taninuri auxiliare se folosesc și așa-numitele *extracte ligninice*, care se obțin, prin diferite operații de purificare, din leșiile bisulfitice rezultate ca deșeu la fabricarea celulozei (v. „Tehnologia celulozei și a derivaților ei"). Componentele active ale acestor extracte ligninice sînt *acizii ligninsulfonici*, ce iau naștere prin degradarea ligninei sub acțiunea bisulfitului (v. „Lignina").

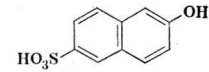
2. Printr-o cercetare sistematică s-a ajuns la taninuri ce pot produce o tăbăcire completă, cu rezultate practice tot atît de bune ca taninurile naturale („taninuri de înlocuire", „Sintani"). Dintre numeroasele substanțe descrise în literatură, vom alege aici cîteva exemple:

a. Tanin sintetic pe bază de novolac (Tanigan extra B):

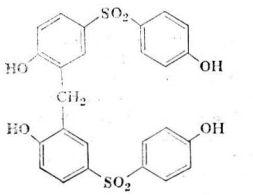


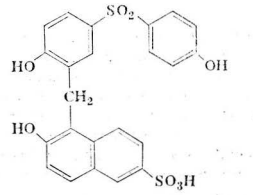
b. Tanin sintetic pe bază de diaril-sulfone (Tanant QE). Prin condensarea fenolului cu cantități insuficiente de acid sulfuric se obține hidroxidifenil-sulfona ; o altă componentă, acidul 2-naftol-6-sulfonic se fabrică prin sulfonarea β-naftolului:

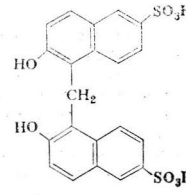




Amestecul acestor doi compuși, condensat cu formaldehidă în prezență de acid sulfuric duce la un amestec de trei substanțe, care constituie un tanin eficace:







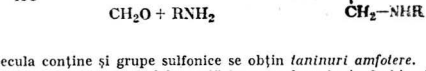
Taninurile de acest tip, neconținînd grupe sulfonice sau conținînd numai puține asemenea grupe se fixează pe proteină, întocmai ca și taninurile naturale, prin legături de hidrogen. Tăbăcirea se face, în acest caz, în soluții numai slab acide, deosebindu-se astfel de tăbăcirea cu taninuri auxiliare.

3. Așa-numita *tăbăcire cu rășini* se bazează pe principiul de a introduce în piele compuși cu molecule relativ mici, solubili în apă, care se transformă apoi, prin procese de policondensare, în compuși macromoleculari insolubili. În acest scop se utilizează *metilolureea* și *dimetilolureea* (vol. I):

$$HOCH_2—NH—CO—NH_2 \qquad HOCH_2—NH—CO—NH—CH_2OH$$

și, cu rezultate mai bune, *metilol-derivați ai cianguanidinei* și ai *melaminei* (vol. I).

4. *Taninuri cationice* se obțin din taninuri sintetice fenolice, de tipul descris mai sus, prin condensare cu formaldehidă și o amină primară (reacție Mannich, v. vol. I):



Dacă molecula conține și grupe sulfonice se obțin *taninuri amfotere*.

O variantă interesantă a metodei constă în a produce taninul chiar în cursul tăbăcirii. Pentru aceasta se tratează pielea, la *pH* scăzut, cu un fenol reactiv, cum este resorcina, și cu formaldehidă. În aceste condiții, rolul aminei primare în condensarea Mannich îl joacă grupele NH_2 (ale resturilor de lisină, v. cap. „Proteine") din molecula colagenului.

IV. HIDROXI-ALDEHIDE ȘI HIDROXI-CETONE

Combinațiile conținînd în moleculele lor, alături de o grupă aldehidică sau cetonică, grupe hidroxil, se împart în: 1. *monohidroxi-aldehide* și *monohidroxi-cetone*; 2. *polihidroxi-aldehide* și *polihidroxi-cetone* și 3. *aldehide* și *cetone fenolice*.

Printre polihidroxi-aldehidele și -cetonele alifatice, cele mai însemnate sînt *monozaharidele*, compuse dintr-o catenă normală, purtînd o grupă carbonil și mai multe grupe hidroxil. Acestea, împreună cu derivații lor funcționali, *oligozaharidele* și *polizaharidele*, formează importanta clasă a *hidraților de carbon*.

1. MONOHIDROXI-ALDEHIDE ȘI MONOHIDROXI-CETONE

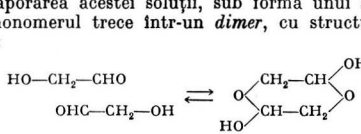
Hidroxi-aldehidele și hidroxi-cetonele alifatice sînt substanțe reactive, din care cauză multe dintre ele sînt greu de obținut în stare pură. Hidroxi-aldehidele și hidroxi-cetonele aromatice sînt însă mult mai stabile.

α-Hidroxi-aldehide. *Aldehida glicolică*, *glicolaldehida*, $HOCH_2—CHO$, se obține cel mai bine din acid dihidroximaleic, prin decarboxilare în soluție apoasă, la 50—60° (v. p. 81). Se mai formează prin ozonizarea alcoolului alilic, prin oxidarea glicolului cu apă oxigenată în prezență de sulfat feros (reactiv Fenton) și prin oxidarea divinil-eterului sau a acetatului de vinil, cu apă oxigenată în prezență de tetroxid de osmiu:

$$(CH_2=CH)_2O \xrightarrow{+H_2O_2} (HOCH_2—CHOH)_2O \longrightarrow 2\,HOCH_2—CHO$$

Se formează, de asemenea, aldehidă glicolică prin condensarea formaldehidei cu ea însăși, în prezență de carbonat de calciu sau de hidroxid de taliu (v. p. 261).

În soluție apoasă, aldehida glicolică este conținută ca monomer. Acesta se obține, la evaporarea acestei soluții, sub forma unui sirop dulce. După scurtă vreme, monomerul trece într-un *dimer*, cu structura unui 2,5-dihidroxi-1,4-dioxan:



Aldehida lactică, $CH_3—CHOH—CHO$, se obține, sub formă de acetal, prin reducerea acetalului metilglioxalului, $CH_3—CO—CH(OC_2H_5)_2$, sau pornind de la monoacetalul glioxalului:

$$CH_3MgI + OHC—CH(OC_2H_5)_2 \longrightarrow CH_3—CHOH—CH(OC_2H_5)_2$$

Acetalul obținut se hidrolizează apoi cu acid sulfuric diluat, rece.

Ca și omologul inferior, aldehida lactică formează un dimer cristalizat (p.t. 105°), care se depolimerizează în soluție apoasă. Prin evaporarea acesteia se obține monomerul sub forma unui lichid mobil, distilabil în vid înalt, care după cîteva zile trece în dimer.

Aldehida lactică se izomerizează la încălzire în soluție apoasă, dînd hidroxiacetona:

$$CH_3—CHOH—CHO \longrightarrow CH_3—CO—CH_2OH$$

Reacția aceasta este analoagă unei transpoziții importante din seria monozaharidelor (v. „Transpoziția de Bruyn-van Eckenstein"). Din cauza acestei ușoare izomerizări nu se obține aldehidă lactică, la hidroliza bazică a acetatului ei, ci se formează hidroxiacetonă:

$$CH_3—CHBr—CHO \xrightarrow{KOOC—CH_3} CH_3—CH(OOCCH_3)—CHO \longrightarrow [CH_3—CHOH—CHO] \longrightarrow CH_3—CO—CH_2OH$$

Hidroxi-malondialdehida, aldehida acidului tartronic, $CHOH(CHO)_2$, este cunoscută numai în formă enolică, $CHOH=C(OH)—CHO$, numită *reductonă* (reductona triozelor). Se obține din diferiți hidrați de carbon, ca glucoza și dihidroxiacetona, prin tratare cu hidroxizi alcalini în condiții controlate și izolare ca sare de plumb (H. von Euler, 1933). Formează cristale, p.t. 146° (descomp.), solubile în apă și în alți dizolvanți polari. Este un acid de tărie acidului acetic; formează săruri cu metalele. Reduce iodul și indicatori caracteristici ca diclorfenol-indofenolul. Puterea reducătoare mare se datorește structurii endiolice, ce se mai întîlnește încă în acidul reductic, în acidul ascorbic și în acidul rodizonic. Se izomerizează ușor dînd hidroxi-metil-glioxal:

$$OHC—CHOH—CHO \longrightarrow HOCH_2—CO—CHO$$

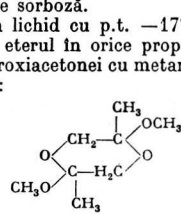
Toți endiolii dau reacții de culoare caracteristice cu clorurile de Fe^{III} și Ti^{III} în soluție de metanol cu piridină.

α-Hidroxi-cetone. *Hidroxiacetona*, *acetolul*, *alcoolul piruvic*, *propanolona*, $CH_3—CO—CH_2OH$, se obține din clor- sau bromacetonă, prin condensare cu formiat sau acetat de sodiu sau potasiu, urmată de metanoliză (substanța nesuportînd hidroliză):

$$CH_3—CO—CH_2Cl + KOOCH \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—OOCH \xrightarrow[+1\%\ HCl]{CH_3OH} CH_3—CO—CH_2OH + CH_3OOCH$$

Hidroxiacetona se mai poate obține prin fermentarea oxidativă a 1,2-propilenglicolului cu bacterii de sorboză.

Hidroxiacetona este un lichid cu p.t. −17° și p.f. 147° (cu descomp.), miscibil cu apa, alcoolul și eterul în orice proporție. La conservare se polimerizează. Prin tratarea hidroxiacetonei cu metanol și acid clorhidric se obține un eter al dimerului (acetal):



Oxidarea hidroxiacetonei cu soluție Fehling duce la acidul lactic; intermediar se formează metilglioxal (izolabil în anumite condiții) care suferă o reacție Cannizzaro intramoleculară:

$$\underset{\text{Hidroxiacetonă}}{CH_3—CO—CH_2OH} \xrightarrow{\text{oxid.}} \underset{\text{Metilglioxal}}{CH_3—CO—CHO} \xrightarrow{HO^-} \underset{\text{Lactat}}{CH_3—CHOH—COO^-}$$

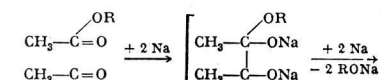
Reducerea fermentativă cu drojdie duce la propilenglicol; cu amalgam de sodiu se mai formează și alcool izopropilic.

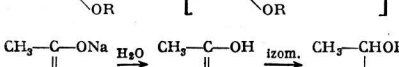
Hidroxiacetofenona, *benzoilcarbinolul*, $C_6H_5—CO—CH_2OH$, cristale cu p.t. 87°, se formează din cloracetofenonă prin reacții similare celor folosite la prepararea hidroxiacetonei. Se poate obține și din fenilglicol, $C_6H_5CHOHCH_2OH$, prin oxidare. Cu metanol și acid clorhidric uscat dă un dimer, analog celui obținut din hidroxiacetonă.

Reduce la rece soluția Fehling, dînd acid mandelic, și de asemenea reduce soluția amoniacală de azotat de argint, cu care formează formaldehidă și acid benzoic. Prin oxidare cu acid azotic dă acid fenilglioxilic. Formează o oximă, o fenilhidrazonă, o cianhidrină, o combinație bisulfitică etc.

Aciloine. α-Hidroxi-cetonele secundare alifatice (α-cetoli secundari), numite și *aciloine*, se obțin prin mai multe metode.

1. Se formează aciloine prin tratarea esterilor acizilor alifatici cu sodiu metalic, în soluție benzenică sau eterică, și hidroliza cu apă a combinației metalice obținute:

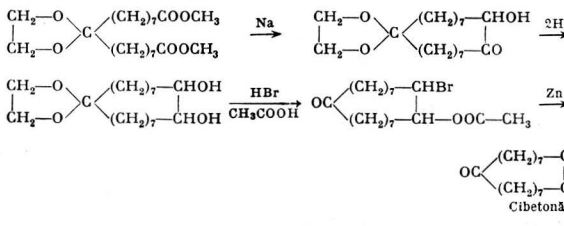




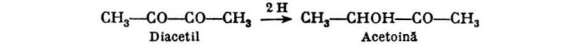
În reacția aceasta sînt necesari cîte doi electroni pentru fiecare moleculă de ester care reacționează și se elimină două molecule de etoxid de sodiu. Din acetat de etil se obține astfel *acetoina*, din izobutirat de etil *izobutiroina* etc. Ca produși secundari se formează esteri β-cetonici. Clorurile acide reacționează la fel ca esterii.

Reacția aceasta se aplică cu deosebit succes la obținerea de aciloine ciclice, pornind de la esteri de acizi dicarboxilici. Ea dă randamente bune (peste 70 %) atît la ciclurile mici (5—6 atomi de carbon), cît și la ciclurile mari (peste 15 atomi de carbon) și randamente satisfăcătoare (50 %) chiar la ciclurile medii (8—12 atomi de carbon) unde celelalte metode dau rezultate slabe (vol. I) (V. L. Hansley; V. Prelog). Nu este necesară aplicarea tehnicii ultradiluției (p. 60).

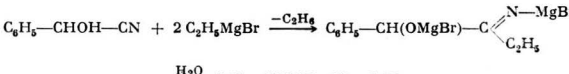
Pe calea aceasta a fost efectuată o sinteză a cibetonei (vol. I), pornindu-se de la cetalul ciclic glicolic al unui ceto-acid dicarboxilic cu 17 atomi de carbon (M. Stoll, 1948):



2. Se formează aciloine, prin reducerea α-dicetonelor cu zinc și acid sulfuric, de exemplu:

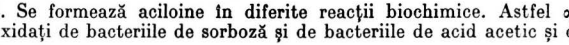


3. Prin acțiunea compușilor organo-magnezieni, asupra aldehid-cianhidrinelor, se obțin hidroxi-cetone secundare, de exemplu:



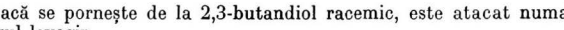
Tratate în mod asemănător, cianhidrinele cetonelor, $R_2C(OH)CN$, dau hidroxi-cetone terțiare, $R_2C(OH)—CO—R'$.

4. Se formează aciloine în diferite reacții biochimice. Astfel α-glicolii sînt oxidați de bacteriile de sorboză și de bacteriile de acid acetic și dau aciloine:



Dacă se pornește de la 2,3-butandiol racemic, este atacat numai enantiomerul levogir.

În cursul fermentației monozaharidelor cu drojdie de bere (fermentație alcoolică) se formează ca produs secundar, în cantități mici, acetoină levogiră, prin condensarea a două molecule de acetaldehidă. Reacția aceasta este atribuită unei enzime speciale *carboligaza* (C. Neuberg, 1922):



Acetoina găsită în vin, în cantitate mică, rezultă din această reacție. Se admite, de asemenea, că diacetilul din lapte provine, prin oxidare, din acetoina ce ia naștere într-o asemenea reacție fermentativă.

Dacă se adaugă benzaldehidă, într-o soluție de zahăr în curs de fermentație, se obține *fenil-propanolonă* levogiră (acetil-fenilmetanol):

$$C_6H_5—CHO + OHC—CH_3 \longrightarrow (—)C_6H_5—CHOH—CO—CH_3$$

5. Aldehidele aromatice suferă, sub influența catalitică a cianurii de sodiu sau de potasiu, o condensare caracteristică, *condensarea benzoinică*, trecînd în aciloine aromatice sau *benzoine* (vol. I). În afară de benzaldehidă, reacția mai poate fi aplicată la cîteva benzaldehide substituite, de exemplu:

$$\underset{\text{Anisaldehidă}}{2\,p\text{-}CH_3O—C_6H_4—CHO} \longrightarrow \underset{\text{Anisoină}}{CH_3O—C_6H_4—CHOH—CO—C_6H_4—OCH_3}$$

precum și la aldehidele naftalinei și ale unor compuși heterociclici cum este furfurolul, nu însă la aldehidele alifatice. Pornindu-se de la un amestec echimolecular a două aldehide aromatice, se obține un amestec al celor două benzoine mixte posibile:

$$Ar—CHO + Ar'—CHO \xrightarrow{CN^-} Ar—CHOH—CO—Ar' + Ar—CO—CHOH—Ar'$$

Benzoine mixte pure se obțin mai ușor prin acțiunea compușilor organomagnezieni (de ex. C_6H_5MgBr) asupra nitrilului sau amidei unui acid mandelic.

Structura unei benzoine mixte poate fi determinată prin oxidare sau topire alcalină, care duc la o moleculă de aldehidă și o moleculă de acid. Prima provine de obicei din jumătatea carbinolică, iar cea de-a doua din jumătatea cetonică a benzoinei. Metoda nu este însă sigură, căci înainte de ruperea moleculei de benzoină se poate produce o izomerizare a benzoinei în izomerul său. Altă metodă se bazează pe transpoziția Beckmann a oximei:

$$Ar—CHOH—C(=NOH)Ar' \longrightarrow Ar—CHO + Ar'—CN \text{ sau } Ar'—NC$$

Aldehida provine din porțiunea carbinolică a moleculei, iar porțiunea oximică trece fie în nitril, fie în izonitril, după cum are configurația *anti* sau *sin* față de Ar'.

Acetoina, 2,3-butanolona, $CH_3—CHOH—CO—CH_3$, este un lichid la temperatura camerei; p.t. 15°; p.f. 148°. Acetoina formează spontan un dimer, cunoscut în două forme, cu puncte de topire 95° și 85°. Dimerul acesta, mai puțin stabil decît dimerii hidroxi-aldehidelor, se depolimerizează prin simplă dizolvare în alcool sau eter.

Benzoina, $C_6H_5—CHOH—CO—C_6H_5$, formează cristale cu p.t. 137° (fără nici o tendință de a dimeriza).

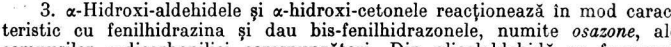
Proprietățile compușilor α-hidroxi-carbonilici. 1. Grupele HO și CO din α-hidroxi-aldehide și -cetone prezintă reacțiile normale ale acestor grupe funcționale. Astfel hidroxi-aldehidele și -cetonele trec prin reducere în glicoli, iar hidroxi-aldehidele prin oxidare în α-hidroxi-acizi. Grupele carbonil, din acești compuși, dau oxime, fenilhidrazone, iau parte la reacții de condensare etc. și arată deci comportarea chimică normală a acestor grupe.

2. α-Hidroxi-aldehidele sînt agenți reducători puternici față de soluția Fehling, din care precipită, la temperatura camerei, oxid cupros și față de soluția amoniacală de azotat de argint, din care precipită argint metalic. Remarcabil este faptul că α-hidroxi-cetonele sînt agenți reducători aproape la fel de

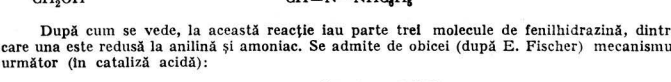
tari ca α-hidroxi-aldehidele, spre deosebire de cetonele nehidroxilate care, după cum se știe, nu sînt reducătoare.

Reacțiile acestea amintesc pe ale monozaharidelor, la fel și reacția cu fenilhidrazină.

3. α-Hidroxi-aldehidele și α-hidroxi-cetonele reacționează în mod caracteristic cu fenilhidrazina și dau bis-fenilhidrazonele, numite *osazone*, ale compușilor α-dicarbonilici corespunzători. Din glicolaldehidă se formează astfel osazona glioxalului:

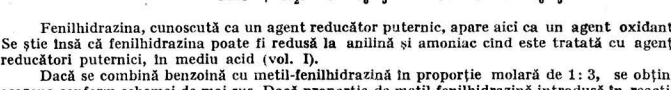


După cum se vede, la această reacție iau parte trei molecule de fenilhidrazină, dintre care una este redusă la anilină și amoniac. Se admite de obicei (după E. Fischer) mecanismul următor (în cataliză acidă):



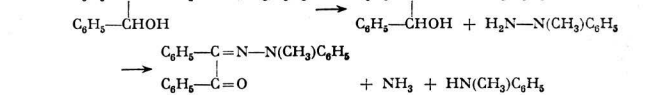
Fenilhidrazina, cunoscută ca un agent reducător puternic, apare aici ca un agent oxidant. Se știe însă că fenilhidrazina poate fi redusă la anilină și amoniac cînd este tratată cu agenți reducători puternici, în mediu acid (vol. I).

Dacă se combină benzoina cu metil-fenilhidrazină în proporție molară de 1:3, se obține osazona conform schemei de mai sus. Dacă proporția de metil-fenilhidrazină introdusă în reacție este însă mai mică, atunci singurul produs de reacție este monohidrazona benzilului (alături de benzoină neintrată în reacție) (G. Hensecke, 1955):



În reacția cu fenilhidrazină nu a fost posibilă izolarea monofenilhidrazonei dicetonei. Așa de exemplu, din benzoină și doi moli de fenilhidrazină la temperatura camerei se obține numai monofenilhidrazona benzoinei; la cald, cu trei moli de fenilhidrazină se formează osazona.

S-a propus pentru stadiul intermediar, de oxido-reducere, un mecanism cu stare de tranziție ciclică (E. A. Braude, 1951) (Ar = C_6H_5):



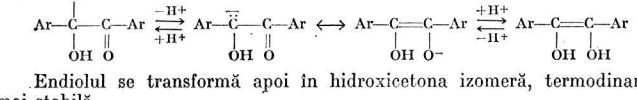
Este însă posibilă și o altă interpretare a reacției, după cum se va arăta în alt loc (p. 235).

4. *Benzoinele* sînt cele mai uşor accesibile dintre toate 1,2-hidroxi-cetonele şi de aceea au fost mult cercetate.

a. Cei doi izomeri ai unei benzoine mixte nu sînt deopotrivă de stabili. Astfel în următorul caz, izomerul I trece uşor în II sub influenţa hidroxidului de potasiu, la temperatura camerei, ceea ce dovedeşte stabilitatea mai mare a izomerului II:

$$\underset{\text{I}}{p\text{-}CH_3OC_6H_4\text{—}CHOH\text{—}CO\text{—}C_6H_5} \longrightarrow \underset{\text{II}}{p\text{-}CH_3OC_6H_4\text{—}CO\text{—}CHOH\text{—}C_6H_5}$$

Intermediar se formează, fără îndoială, sub influenţa bazei, un *ion de enolat* care trece într-un *endiol* prin acceptarea unui proton de la dizolvant:

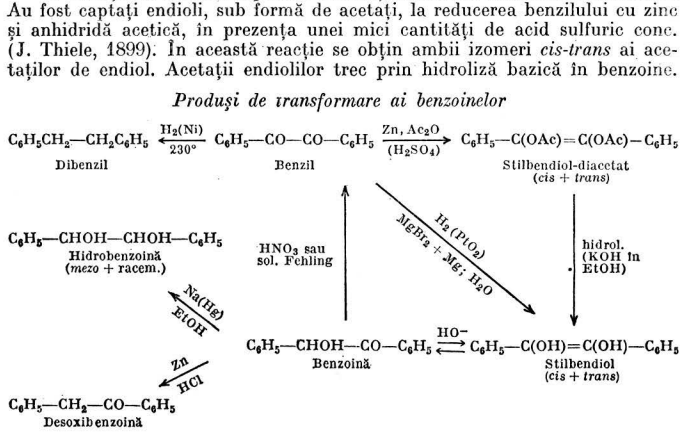


Endiolul se transformă apoi în hidroxicetona izomeră, termodinamic mai stabilă.

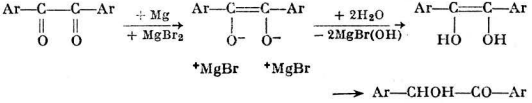
b. Cum benzoinele posedă un atom de carbon asimetric, ele pot apărea într-o formă dextrogiră şi una levogiră. (Acestea se obţin din amidele acizilor mandelici optic activi, cu compuşi organo-magnezieni, în modul indicat mai sus.) Benzoinele optic active se racemizează în soluţie alcalină. Şi în cazul acesta este probabilă apariţia reversibilă a unui enol sau enolat intermediar, care nemaiavînd carbon asimetric este optic inactiv. Viteza racemizării este o indicaţie pentru viteza reacţiei de enolizare.

c. Sînt şi dovezi directe pentru existenţa endiolilor derivînd din benzoine. Au fost captaţi endioli, sub formă de acetaţi, la reducerea benzilului cu zinc şi anhidridă acetică, în prezenţa unei mici cantităţi de acid sulfuric conc. (J. Thiele, 1899). În această reacţie se obţin ambii izomeri *cis-trans* ai acetaţilor de endiol. Acetaţii endiolilor trec prin hidroliză bazică în benzoine.

Produşi de transformare ai benzoinelor

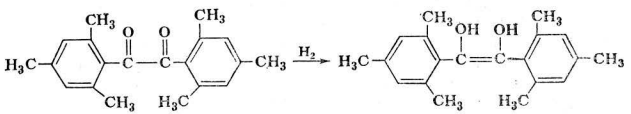


d. Reducerea benzilului reușește ușor cu un amestec de magneziu și bromură de magneziu, în eter anhidru. Se obține un endiolat de magneziu. Endiolul care se formează la tratarea acestuia cu apă se transformă imediat în benzoină:

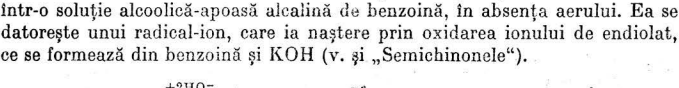


În cazul că se supune acestui tratament un benzil nesimetric, se obține de obicei numai unul singur din cei doi izomeri posibili și anume cel stabil.

e. Cînd pozițiile 2,6 ale uneia sau ale ambelor grupe aril ale unui benzoine sînt ocupate cu substituenți voluminoși, se pot izola *endioli liberi*, mai mult sau mai puțin stabili (R. C. Fuson, 1939). Trecerea endiolului în benzoină este încetinită, în cazul acesta, din cauza împiedicării sterice, produsă de substituenții vecini, care îngreuiază accesul reactanților sau catalizatorilor la centrul de reacție. Un astfel de endiol liber se obține de exemplu prin hidrogenarea catalitică a hexametilbenzilului, cu PtO_2 și H_2; se obțin ambii izomeri *cis-trans* ai endiolului:



f. La agitarea unei soluții alcaline de benzoină, în alcool apos, cu aer, apare o coloratie violetă, care dispare după un contact mai lung cu aerul. Culoarea violetă apare numai cînd o parte din benzoină este oxidată și dispare cînd oxidarea este totală. Culoarea se poate obține și introducînd benzil într-o soluție alcoolică-apoasă alcalină de benzoină, în absența aerului. Ea se datorește unui radical-ion, care ia naștere prin oxidarea ionului de endiolat, ce se formează din benzoină și KOH (v. și „Semichinonele").

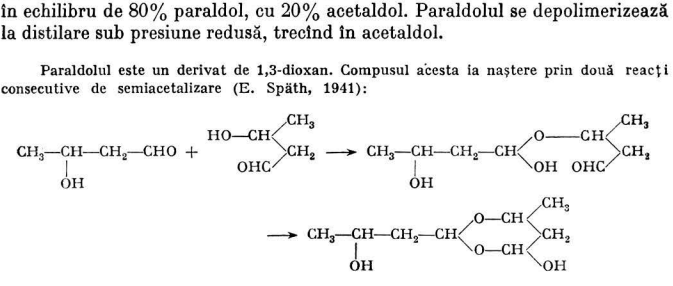


Stilbendiol-sodiul, de culoare portocalie, se obține din benzil și amalgam de sodiu; intermediar apare culoarea violetă a radicalului-ion (Nef; Staudinger; Bachmann, 1934).

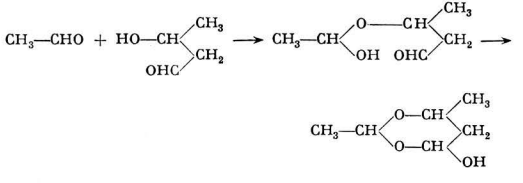
β-Hidroxi-aldehide (aldoli) și β-hidroxi-cetone (cetoli). Combinațiile din această clasă se formează ușor prin condensarea aldehidelor și cetonelor, sub acțiunea catalizatorilor acizi sau bazici, și ele au, după cum s-a arătat înainte, o mare importanță în sinteze (vol. I, „Aldehide și cetone. Reactii de condensare") (acetaldolul a fost preparat întîi de Wurtz în 1872).

Acetaldolul, aldolul, β-hidroxibutiraldehida, butan-3-ol-1-al, $CH_3—CHOH—CH_2—CHO$, distilat proaspăt (în absența catalizatorilor care produc eliminarea apei) este un lichid mobil, miscibil cu apa și alcoolul, în orice proporție (p.f. 83°/20 mm). În cîteva ore, acetaldolul se dimerizează spontan, trecînd în *paraldol* (cristale, p.t. 97°). Reacția de dimerizare este mult accelerată de acidul acetic, care scurtează timpul la cîteva minute. Se obține un amestec în echilibru de 80% paraldol, cu 20% acetaldol. Paraldolul se depolimerizează la distilare sub presiune redusă, trecînd în acetaldol.

Paraldolul este un derivat de 1,3-dioxan. Compusul acesta ia naștere prin două reacții consecutive de semiacetalizare (E. Späth, 1941):



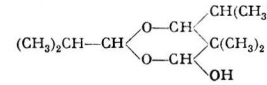
Stabilirea structurii dimerilor aldolilor a lămurit o serie de fapte observate mai de mult la *condensarea aldolică*. Astfel aldolii în stare brută, așa cum se obțin prin condensarea aldehidelor, conțin de obicei o mare proporție dintr-un produs de adiție a unei molecule de aldehidă cu o moleculă de aldol (E. A. Șilov; R. H. Saunders; E. Späth):



În anumite condiții acest compus poate fi izolat în stare liberă; de obicei însă se descompune, la distilare, într-o moleculă de aldehidă și una de aldol. Structura compușilor de tipul formulat mai sus s-a dovedit prin obținerea unui derivat acetilat la grupa OH.

S-a putut astfel explica pentru ce, în multe condensări aldolice, randamentul nu trece de două treimi din cel teoretic. S-a încercat să se explice acest fapt printr-un echilibru între aldehida inițială și aldol. Așa de exemplu, prin condensarea aldolică a izobutiraldehidei și

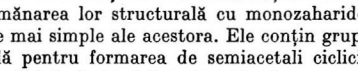
distilarea produsului se obține 33% în greutate aldehidă și 66% aldol, adică tocmai proporția ce rezultă din descompunerea produsului de condensare între o moleculă de aldehidă și o moleculă de aldol:



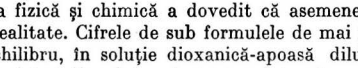
S-au obținut și compuși de acest fel prin condensarea unor aldehide, cu aldoli preparați din aldehide diferite.

Diacetonalcoolul, 2-*metil-pentan*-2-*ol*-4-*ona*, $(CH_3)_2C(OH)CH_2COCH_3$, obținut prin autocondensarea acetonei, în prezență de hidroxid de calciu sau de bariu, sau prin adiția apei la oxidul de mesitil (la tratarea acestuia cu HCl de 1%), este un lichid cu p.f. 164°, fără tendință de a dimeriza. Diacetonalcoolul pierde ușor apă prin distilare cu acizi și trece în oxid de mesitil.

γ- și δ-Hidroxi-aldehide și cetone. Combinațiile din această clasă au trezit interes prin asemănarea lor structurală cu monozaharidele, putînd fi considerate ca modele mai simple ale acestora. Ele conțin grupele HO și CO într-o poziție favorabilă pentru formarea de semiacetali ciclici *(lactoli)* fără tensiune. Cercetarea fizică și chimică a dovedit că asemenea semiacetali ciclici se formează în realitate. Cifrele de sub formulele de mai jos arată conținutul procentual la echilibru, în soluție dioxanică-apoasă diluată, la 25°, al formelor aldehidice și lactolice determinate cu ajutorul spectrelor de absorbție în ultraviolet (C. D. Hurd, 1952):



γ-Hidroxibutiraldehidă 12% — Semiacetal ciclic 88%

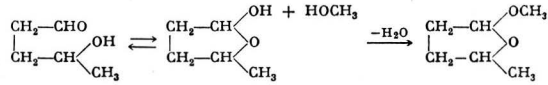


δ-Hidroxivaleraldehidă 9% — Semiacetal ciclic 91%

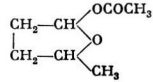
Compușii din această clasă se comportă față de unii reactivi ca și cum ar avea structură aciclică, iar față de alții ca și cum ar avea structură ciclică *(tautomerie de inel-catenă* sau *tautomerie oxo-ciclică)*.

Astfel γ- și δ-hidroxi-aldehidele reacționează cu fenilhidrazina, dînd fenilhidrazone. De asemenea, ele reacționează cu soluția de pararozanilină decolorată cu bioxid de sulf și cu soluție amoniacală de azotat de argint, la fel ca aldehidele obișnuite, dar cu viteză mai mică. Toate aceste reacții dovedesc existența formei aciclice cu grupa CHO liberă. Pe de altă parte, γ- și

δ-hidroxi-aldehidele dau și unele reacții ale formei ciclice, semiacetalice. Prin tratare cu metanol, conținînd puțin acid clorhidric uscat (1—2%), ele formează eteri ciclici (analogi glicozidelor, v. p. 217), de exemplu:



Prin tratare cu anhidridă acetică se obțin acetații ai formei ciclice (B. Helferich):



Toate aceste reacții seamănă mult cu ale monozaharidelor și confirmă structurile atribuite acestora (v. cap. următor).

2. HIDRAȚII DE CARBON

Capitolul de față tratează despre o clasă de polihidroxi-aldehide, polihidroxi-cetone și unii derivați de ai lor, numiți *hidrați de carbon*, încă de pe vremea în care structura lor nu era cunoscută. Numele acesta impropriu (fiindcă nu cuprinde desoxizaharurile) vine de la faptul că principalii reprezentanți ai clasei, ca, de exemplu, *glucoza*, $C_6H_{12}O_6$, sau *celuloza*, $(C_6H_{10}O_5)_n$, au formula generală $C_n(H_2O)_m$, a unor presupuși hidrați ai carbonului.

Clasa hidraților de carbon cuprinde un număr mare de combinații, dintre care unele au o însemnătate incalculabilă ca produși naturali și ca materii prime pentru industrie.

Hidrații de carbon se împart în: A. *Monozaharide*, B. *Oligozaharide* și C. *Polizaharide*.

Monozaharidele sînt polihidroxi-aldehide sau polihidroxi-cetone, cu grupa carbonil în parte modificată prin formare de semiacetali interni.

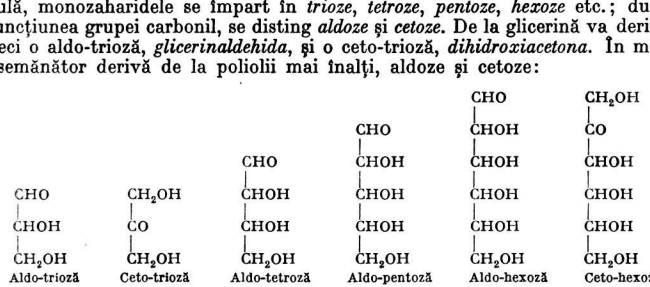
Oligozaharidele sînt derivați funcționali ai monozaharidelor cu caracter de *eteri*, rezultați din împreunarea a două sau a mai multor molecule de monozaharide, prin eliminare de apă. Legătura între moleculele de monozaharide, în oligozaharide, se face deci prin atomi de oxigen. Oligozaharidele se împart în *dizaharide*, *trizaharide*, *tetrazaharide* etc., după numărul de monozaharide care le compun. Polizaharidele sînt compuse din macromolecule în care resturile de monozaharidă sînt unite între ele în același mod ca în oligozaharide, prin atomi de oxigen.

Oligozaharidele și polizaharidele se transformă în monozaharide, prin hidroliză acidă sau enzimatică.

A. MONOZAHARIDE

Monozaharidele pot fi considerate ca produși de oxidare ai poliolilor alifatici simpli, cum sînt glicerina, tetritolii, pentitolii și hexitolii (vol. I), în care o grupă de alcool primar este oxidată în aldehidă, sau una de alcool secundar, în cetonă.

După această definiție, cea mai simplă monozaharidă este *glicolaldehida*, $HOCH_2CHO$, descrisă mai sus. După numărul de atomi de carbon din moleculă, monozaharidele se împart în *trioze*, *tetroze*, *pentoze*, *hexoze* etc.; după funcțiunea grupei carbonil, se disting *aldoze* și *cetoze*. De la glicerină va deriva deci o aldo-trioză, *glicerinaldehida*, și o ceto-trioză, *dihidroxiacetona*. În mod asemănător derivă de la poliolii mai înalți, aldoze și cetoze:

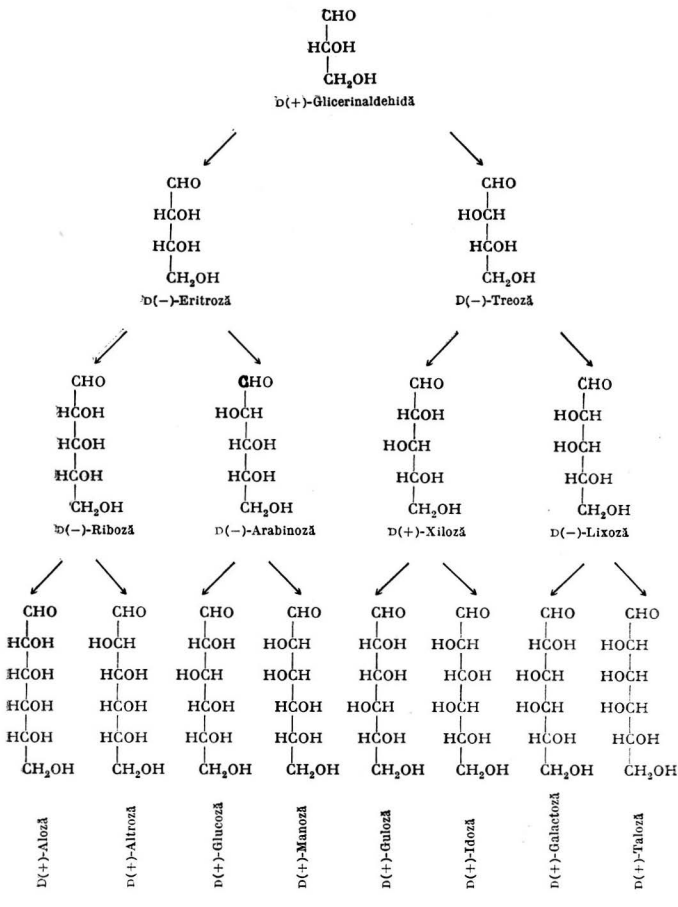


După cum este ușor de văzut, fiecare grupă CHOH din formulele de mai sus conține un atom de carbon asimetric. Se știe că o moleculă cu n atomi de carbon asimetrici poate exista în forma de 2^n izomeri optici. Urmează deci că vor exista 2 aldo-trioze, 4 aldo-tetroze, 8 aldo-pentoze și 16 aldo-hexoze stereoizomere. Cetozele conțin, în moleculele lor, un atom de carbon asimetric mai puțin decît aldozele cu același număr de atomi de carbon; vor exista deci o ceto-trioză, 2 ceto-tetroze, 4 ceto-pentoze și 8 ceto-hexoze stereoizomere.

În schema alăturată sînt redate formulele aldozelor din așa-numita „serie D". Se poate ușor deduce o schemă analoagă, aceea a „seriei L", care cuprinde enantiomerii aldozelor din prima schemă. În mod analog se pot redacta formulele celor două serii, D și L, de cetoze. Schemele acestea cuprind formulele tuturor monozaharidelor posibile, în conformitate cu teoria atomului de carbon asimetric. Toate substanțele corespunzînd acestor formule sînt astăzi cunoscute. Semnificația simbolurilor D și L, precum și metodele prin care au fost atribuite fiecărei substanțe din această clasă, una din formulele prevăzute de teorie, sînt expuse în alte locuri (p. 129 și p. 240).

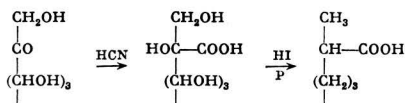
Pentozele și hexozele sînt cele mai importante dintre monozaharide, fiindcă unele dintre ele apar în natură, libere sau combinate, în cantități uriașe. De aceea, pentozele și hexozele au fost cel mai bine studiate și este natural să alegem printre ele exemple pentru reacțiile acestor combinații Glicolaldehida și tetrozele nu au fost găsite în natură. Triozele (sub formă de derivați) și heptozele apar ca intermediari în procese biochimice de cea mai mare importanță.

Seria D *a monozaharidelor*



Structura monozaharidelor. Monozaharidele conţin o catenă neramificată [1], ceea ce se dovedeşte prin hidrogenare energică, după Berthelot, cu acid iodhidric. Din glucoză s-a obţinut, în modul acesta, 2-iodhexanul.

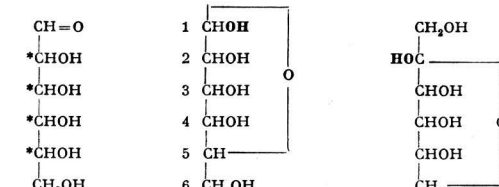
Poziţia 2 a grupei cetonice, în cetoze, a fost dovedită de Kiliani, pe calea următoare, uşor de înţeles din formule:



Fructoză — Acid 2-metilhexanoic

Existenţa grupelor alcoolice, în monozaharide, se recunoaşte prin reacţii de esterificare şi eterificare, caracteristice pentru alcooli, după cum se va arăta mai departe.

Comportarea grupei carbonil este mai puţin simplă. De obicei această grupă nu se află în stare liberă, ca în aldehidele şi cetonele simple, ci formează, cu una dintre grupele alcoolice din moleculă, un *semiacetal ciclic (lactol)* printr-o adiţie intramoleculară asemănătoare cu cea observată la γ- şi δ-hidroxi-cetonele simple. În structura rezultată astfel, grupa carbonil este mascată şi, în locul ei, apare o nouă grupă hidroxil, numită *hidroxil glicozidic*. Acesta are, după cum vom vedea, proprietăţi deosebite de ale celorlalţi hidroxili din moleculă.



Aldo-hexoză Forma carbonilică sau deschisă — Aldo-hexoză Forma ciclică, semiacetalică — Ceto-hexoză Forma ciclică, semiacetalică

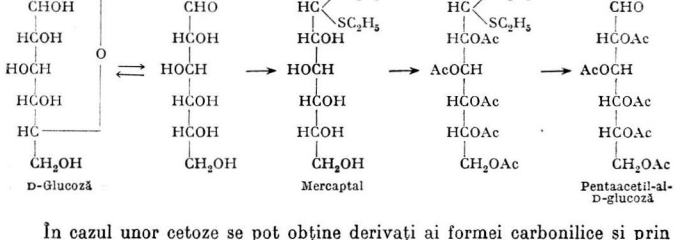
Formularea ciclică a monozaharidelor a fost propusă de Colley (1870) şi de Tollens (1884), admisă în mod general de E. Fischer (1912), iar natura ciclului a fost stabilită de W. N. Haworth (1926).

[1] Se cunosc cîteva monozaharide naturale cu catena ramificată: o pentoză, *apioza* $(HOCH_2)_2C(OH)CHOHCHO$, din pătrunjel, şi o hexoză, *hamameloza*, din taninul de hamameli (v. p. 192). Catenă ramificată are şi *streptoza*, o dialdehidă înrudită cu monozaharidele, obţinută prin degradarea antibioticului streptomicina (v. acolo). Alte antibiotice produse de microorganisme conţin, de asemenea, monozaharide cu catenă ramificată.

Vom expune principalele fapte pe care se bazează formularea ciclică a monozaharidelor.

1. Grupa carbonil prezintă unele dintre reacțiile obișnuite ale acestei grupe, cum este formarea de oxime și hidrazone, dar nu pe toate. Așa de exemplu, aldozele nu dau reacția cu pararozanilină — bioxid de sulf, caracteristică pentru aldehide (vol. I).

Se pot obține însă unii derivați ai aldozelor, în care toate grupele OH alcoolice sînt protejate prin acetilare sau metilare, așa încît nu mai este posibilă închiderea ciclului. D-Glucoza reacționează, de ex. cu mercaptanii, întocmai ca aldehidele simple și dă un *mercaptal* derivînd de la forma carbonilică. Dacă se acetilează, în acest compus, grupele alcoolice prin tratare cu anhidridă acetică, și se elimină apoi resturile mercaptanice prin tratare cu săruri de mercur, se obține un derivat pentaacetilat (Ac = CH_3CO) al formei carbonilice a D-glucozei. În acest compus, grupa aldehidică dă reacția normală cu pararozanilină și bioxid de sulf (M. L. Wolfrom, 1929):



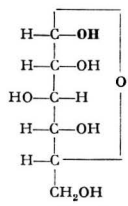
În cazul unor cetoze se pot obține derivați ai formei carbonilice și prin acetilare energică cu anhidridă acetică și clorură de zinc. Astfel se obține, din D-fructoză, un derivat pentaacetilat conținînd o grupă carbonil adevărată: $CH_2OAc(CHOAc)_3COCH_2OAc$. Aceste cazuri sînt însă excepționale.

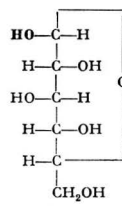
2. *Mutarotația și izomeria* $\alpha \rightleftarrows \beta$ *(anomerie) a monozaharidelor.* După cum s-a arătat mai sus, pot exista 16 izomeri optici ai aldo-hexozelor și aceștia sînt cu toții cunoscuți. S-a observat însă că fiecare din acești izomeri poate apărea, la rîndul său, în două forme nestabile, transformîndu-se ușor una în alta, numite formele α și β. Apariția acestor izomeri supranumerari sau *anomeri* nu se poate explica decît prin formulele ciclice.

a. Existența formelor anomere α,β a fost descoperită în legătură cu fenomenul *mutarotației*, adică a variației rotației specifice după dizolvare (Dubrunfaut, 1846). Dacă se dizolvă, în apă, D-glucoză cristalizată și se măsoară imediat după dizolvare rotația specifică, se găsește $[\alpha]_D$ = circa $+112°$. După cîtva timp rotația specifică scade, pînă ajunge la valoarea $+52,5°$, unde rămîne constantă. Glucoza cristalizată obișnuită este forma α. Cealaltă formă, β, are, proaspăt dizolvată în apă, $[\alpha]_D = +18,7°$. Soluția ei arată de asemenea mutarotație, ajungînd după cîteva ore la valoarea $+52,5°$.

Soluția cu rotația specifică 52,5° conține ambii anomeri α și β în echilibru. Prin evaporarea acestei soluții pînă la suprasaturare, se depune forma cea mai greu solubilă (cristalizată cu o moleculă de apă), care este anomerul α. Pentru a restabili echilibrul din soluție, o parte din anomerul β se transformă în anomerul α, iar acesta se separă din nou cristalizat; la evaporarea completă, toată D-glucoza se depune ca anomer α, cristalizat. Dacă se alege pentru recristalizare un dizolvant în care anomerul β este greu solubil (de ex. acid acetic sau piridină), se depune acest anomer în stare solidă (Tanret, 1895).

În formulele ciclice ale aldozelor atomul de carbon C^1 este și el asimetric. Cei doi anomeri se deosebesc prin configurația grupei hidroxil de la C^1 (hidroxilul glicozidic):


α-D-Glucoză


β-D-Glucoză

Anomerizare recognoscibilă prin mutarotație la dizolvare, ca aceea descrisă mai sus la glucoză, se întîlnește la toate monozaharidele, la derivații lor cu OH liber la C^1 și la oligozaharidele cu grupă aldehidică (potențială) liberă. Nu în toate cazurile însă cei doi anomeri α, β au putut fi izolați puri.

b. Configurația α sau β a grupei OH a anomerilor se determină prin diferite metode fizice. Cea mai sigură este determinarea structurii monozaharidelor (precum și a di- și polizaharidelor) cristalizate, prin difracția razelor X (v. mai departe, „Conformația monozaharidelor").

Atunci cînd cei doi anomeri α și β sînt cunoscuți în stare pură (și cînd la dizolvare nu iau naștere și forme furanozice; v. mai departe), proporția de α/β în soluție, la echilibru, poate fi determinată din puterea rotatorie a soluțiilor de anomeri puri proaspăt preparați și a soluțiilor la echilibru. S-a găsit astfel că soluțiile la echilibru ale celor trei aldo-hexoze mai importante, D-glucoza, D-manoza și D-galactoza, conțin, la echilibru, 36%, 69%, respectiv 30% anomer α.

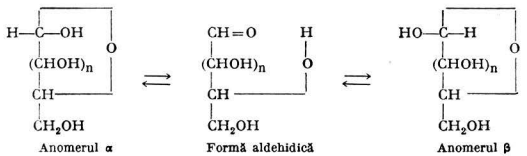
O altă metodă pentru determinarea proporției de anomeri α/β în soluție se bazează pe oxidarea cu brom (v. p. 222). Rezultatele obținute sînt, în limitele erorilor experimentale, aceleași ca cele obținute din puterile rotatorii.

După cum se vede, la glucoză și galactoză formele β sînt mai stabile (au entalpii libere de formare, în soluție apoasă, mai mici); la manoză, forma α este mai stabilă. Stabilitățile relative ale anomerilor α,β se datoresc unor efecte de conformație.

La monozaharidele din seria D, anomerul α are rotația pozitivă cea mai mare, iar anomerul β cea mai mică. În seria L situația se inversează: α-L-glucoza, enantiomerul α-D-glucozei, are o rotație specifică (calculată) de −112°, iar β-L-glucoza o rotație de −18,7°.

Spectrele de absorbție în infraroșu ale anomerilor α,β sînt puțin diferite; benzile de absorbție ale celor două forme sînt puțin deplasate. În mod similar, spectrele RMN permit să se distingă atomii de hidrogen legați axial de carbon de cei legați ecuatorial.

c. Forme aldehidice libere. Interconversia reversibilă a anomerilor α-β, în soluție, are loc prin deschiderea ciclului și formarea intermediară a formei aldehidice:



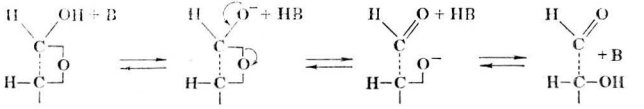
La aldoze, concentrația formei aldehidice, în soluție apoasă neutră, este atît de mică (0,0026% la D-glucoză) încît grupa carbonil nu poate fi recunoscută prin banda de absorbție specifică de la lungimea de undă de circa 280 mμ, din spectrul ultraviolet. O asemenea bandă apare însă dacă se acidulează soluția cu acid clorhidric sau sulfuric, care deplasează echilibrul în favoarea formei aldehidice (în cazul glucozei apare o bandă la 284 mμ; E. Pacsu). Această soluție acidulată poate fi oxidată cu permanganat, ceea ce nu este posibil la soluția neutră. Soluția apoasă, neutră, a D-fructozei, o cetoză, conține forma cetonică în concentrație destul de mare spre a putea fi recunoscută prin spectrul în ultraviolet. După cum s-a arătat mai sus (p. 213) D-fructoza reacționează parțial, la acetilare, în forma ei carbonilică.

Numai formele aldehidice ale aldozelor sînt reductibile la electrodul de mercur picător al polarografului. Concentrațiile acestor izomeri (la 25°, în soluție 0,25 *m*, la *pH* 7) sînt foarte mici la aldo-hexoze (0,02—0,08 moli la suta de moli de zahar), ceva mai mari la aldo-pentoze (0,2—0,4 moli la sută) și excepțional de mare la D-riboză (8,5 moli la sută; Cantor și Peniston).

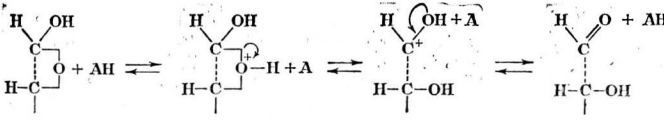
Faptele experimentale dovedesc așadar existența, în soluțiile monozaharidelor, a unei *forme carbonilice în echilibru cu formele ciclice* (*tautomerie oxo-ciclică*; P. Jacobson și R. Stelzner, 1913; J. W. Thorpe și C. K. Ingold, 1924). Numai astfel se pot explica reacțiile acestor compuși cu reactivii specifici ai grupei carbonil cum sînt fenilhidrazina, acidul cianhidric sau mercaptanii. Pe măsură ce cantitatea mică de formă carbonilică din amestec este eliminată prin reacția cu unul dintre acești reactivi, echilibrul se restabilește, așa că, pînă la sfîrșit, întreaga cantitate de monozaharidă se comportă ca și cum ar exista în forma carbonilică.

d. Mutarotația catalizată. Mutarotația este o cataliză generală prin acizi și baze. În dizolvanți purificați în mod special, reacția poate fi întîrziată 2—3 săptămîni. Prin adăugare de catalizatori acizi și mai ales bazici, timpul în care se atinge echilibrul poate fi scurtat la cîteva minute, iar cu baze mai tari, ca NaOH sau NH_3, reacția este practic instantanee. În intervalul de *pH* 4—6, concentrația deci și acțiunea catalitică a ionilor hidrogen și hidroxil este neglijabilă și au acțiune catalitică numai acizii neionizați și anionii prezenți (v. vol. I, „Cataliza"). În lipsa acestora reacția totuși nu încetează complet, căci, în aceste condiții, ea este catalizată de însăși D-glucoza, care este un acid slab ($K = 6{,}6 \cdot 10^{-13}$). În dizolvanți în care acizii slabi nu sînt ionizați, cum este acetona, nu se produce mutarotație.

Mecanismul catalizei prin baze este probabil următorul: baza (B) acceptă un proton cedat de molecula de D-glucoză. Acidul conjugat ce ia naștere (HB) restituie protonul atomului de oxigen al ciclului oxidic, care se deschide (săgețile reprezintă deplasările de electroni la deschiderea ciclului):

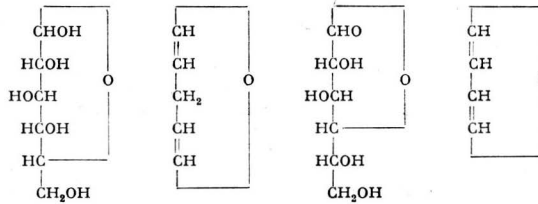


În cataliza acidă, catalizatorul (HA) cedează un proton oxigenului ciclului oxidic, iar substratul elimină sincron un proton:



Reacțiile acestea fiind reversibile, iar echilibrele fiind mult deplasate spre stînga, forma carbonilică se retransformă repede în forma ciclică, și anume fie în izomerul inițial, fie în anomerul său (α sau β).

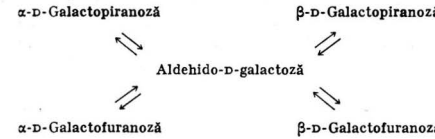
3. *Cicluri piranozice și furanozice.* În afară de monozaharidele cu cicluri de șase atomi, prezentate mai sus și numite *piranoze* (fiindcă derivă de la *piran*), există și izomeri cu cicluri de cinci atomi, numite *furanoze* (și derivînd de la *furan*; W. N. Haworth, 1927):



Monozaharidele libere sînt stabile în formele piranozice. În formă combinată, ca di- sau polizaharide, unele monozaharide, în special ceto-hexoze ca D-fructoza, apar în formă furanozică (v. zaharoza, inulina etc.).

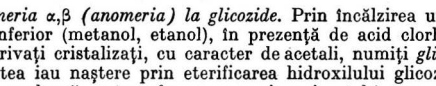
Sînt indicații că la dizolvarea unor aldoze în apă, apar în echilibru, alături de formele piranozice α-β descrise mai sus, și forme furanozice, în proporție mică. Unele aldo-hexoze, de exemplu galactoza (nu însă glucoza și manoza), precum și unele aldo-pentoze (de ex. riboza și arabinoza) prezintă, la dizolvare în apă, întîi o mutarotație rapidă care se transformă curînd într-o mutarotație lentă, pînă la atingerea valorii de echilibru. Prima se datorește unei

transformări a izomerului piranozic în cel furanozic, cea de-a doua, anomerizării α-β a formelor piranozice. Astfel la D-galactoză există cele patru forme ciclice în echilibru, alături desigur de o concentraţie mică de formă aldehidică. Sînt indicaţii că formele furanozice (probabil mai ales β-D-galactofuranoza) apar în proporţie de circa 20% în soluţia apoasă la echilibru:



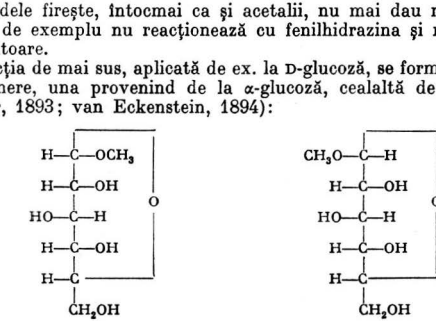
Este probabil că şi aldo-hexozele cu mutarotaţie normală, cum este D-glucoza, conţin în soluţie mici cantităţi de forme furanozice, căci numai aşa se poate explica formarea de furanozide alături de piranozide, la combinare cu metanol în soluţie acidă (v. mai jos).

4. *Izomeria α,β (anomeria) la glicozide.* Prin încălzirea unei aldoze cu un alcool inferior (metanol, etanol), în prezenţă de acid clorhidric (1—3%) se obţin derivaţi cristalizaţi, cu caracter de acetali, numiţi *glicozide.* Combinaţiile acestea iau naştere prin eterificarea hidroxilului glicozidic, o reacţie întru totul analoagă cu transformarea unui semiacetal într-un acetal (vol. I):



Glicozidele fireşte, întocmai ca şi acetalii, nu mai dau reacţiile grupei aldehidice, de exemplu nu reacţionează cu fenilhidrazina şi nu au proprietăţi reducătoare.

În reacţia de mai sus, aplicată de ex. la D-glucoză, se formează două glicozide izomere, una provenind de la α-glucoză, cealaltă de la β-glucoză (E. Fischer, 1893; van Eckenstein, 1894):



Metilglicozida α-D-glucozei (α-Metilglucozidă)

Metilglicozida β-D-glucozei (β-Metilglucozidă)

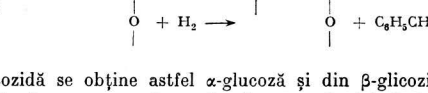
Glicozidele nu prezintă mutarotație. Prin substituirea atomului de hidrogen de la hidroxilul glicozidic, molecula este stabilizată, „înghețată", într-una din cele două forme anomere.

Metilglicozida cu rotația specifică pozitivă cea mai mare are configurația α-D-glucozei; izomerul ei, cu rotația optică mică, pe a β-D-glucozei. Stabilirea acestor configurații s-a făcut pe baza reacțiilor de hidroliză.

Ca toți acetalii, glicozidele nu se pot hidroliza cu baze, dar se hidrolizează cu acizi diluați, regenerînd monozaharida inițială. De asemenea, se hidrolizează cu *enzime*, care acționează în condiții mult mai blînde și își exercită influența în mod specific, asupra unei singure legături.

Metilglicozida cu rotație pozitivă mare este hidrolizată de o enzimă numită *maltază*, dar nu de o altă enzimă, *emulsina* (v. p. 281); izomerul ei cu rotație mică este hidrolizat de emulsină și nu de maltază. Dacă în produsul de hidroliză cu maltază se adaugă o picătură de amoniac (un catalizator al mutarotației), rotația scade brusc. În această reacție s-a format deci α-D-glucoză, care, după cum s-a mai spus, mutarotește „în jos". Procedînd la fel în experiența cu emulsină, rotația specifică crește brusc, ceea ce dovedește formarea β-glucozei. Metilglicozida cu rotație specifică pozitivă mare este deci o α-glicozidă, iar cea cu rotație mică o β-glicozidă (E. Fischer, 1894; E. F. Armstrong, 1903). Mai rezultă din aceste încercări că maltaza este o enzimă specifică pentru hidroliza α-glicozidelor (o α-glicozidază), iar emulsina este o enzimă specifică a β-glicozidelor (β-glicozidază).

La aceeași concluzie s-a ajuns prin hidrogenoliza benzilglicozidelor. Legătura dintre radicalul benzil și atomul de oxigen poate fi ruptă prin hidrogenare catalitică, în prezență de paladiu:

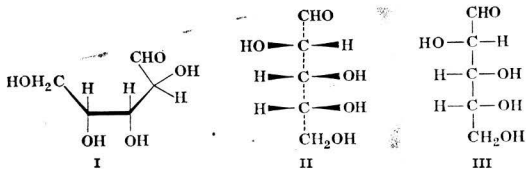


Din α-glicozidă se obține astfel α-glucoză și din β-glicozidă β-glucoză (Link, 1951). Confirmarea aceasta modernă a experienței clasice a lui Armstrong este prețioasă fiindcă această experiență nu excludea o inversie Walden (mecanismul hidrolizei prin enzime nefiind cunoscut).

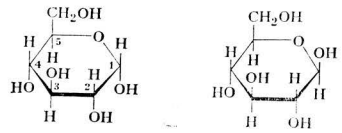
La formarea metilglicozidelor D-glucozei, cu metanol-acid clorhidric, se obține, alături de cele două α- și β-metil-D-glucopiranozide cristalizate, despre care s-a vorbit mai sus, în cantitate mai mică, și o metilglicozidă izomeră, lichidă, numită γ-metilglucozidă (E. Fischer, 1914). Compusul acesta este distilabil în vid și se distinge prin marea ușurință cu care este hidrolizat de acizi chiar foarte diluați, regenerînd D-glucoză și metanol. Prin metoda metilării (p. 226) s-a dovedit că acest compus este un amestec de α- și β-metil-D-glucofuranozide.

5. *Formule. a.* Formulele de proiecție clasice, după Emil Fischer, utilizate în paginile precedente, au avantajul unei mari claritățí și simplicități. În schimb, ele se depărtează mult de la forma reală a moleculelor.

La folosirea formulelor de proiecție trebuie să se țină seama de anumite convenții (v. și vol. I, „Stereochimia I"). Să considerăm formula de configurație I a unei aldo-pentoze, D-arabinoza, care redă unghiurile de 109° ale valențelor atomilor de carbon și are aproximativ forma unui arc de cerc. Pentru a ajunge la formula de configurație schematizată II, vom privi această formulă dinspre partea convexă a arcului și o vom desfășura liniar. În formula II astfel obținută catena principală este reprezentată printr-o dreaptă în planul hîrtiei (linia punctată din formulă); *celelalți atomi sau grupe de atomi* (H și OH) *sînt situați deasupra planului hîrtiei, în dreapta și în stînga acestei linii.* Cînd ne folosim de formula de proiecție III trebuie să ne imaginăm atomii orînduiți la fel ca în II (convenția întîi a lui E. Fischer).



b. Nevoia de a ține seamă de structurile ciclice ale monozaharidelor a condus la adoptarea *formulelor perspectivice* (W. N. Haworth, 1929). În aceste formule, ciclul piranozic sau furanozic este imaginat perpendicular pe planul hîrtiei, iar legăturile mai apropiate de observator sînt trasate (uneori) cu linii mai groase (IV și V):



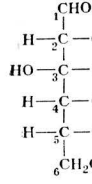
α-D-Glucopiranoză IV

β-D-Glucopiranoză V

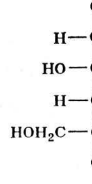
Se recomandă, atunci cînd este posibil, să se scrie formulele perspectivice astfel încît oxigenul din ciclu să fie situat în dosul planului hîrtiei. Substituenții care apar în formula de proiecție VI *în dreapta* trebuie să se găsească în formulele perspectivice IV și V *sub* planul inelului.

Pentru a deduce formula perspectivică a unei hexoze, de exemplu a α-D-glucozei (IV), din formula de proiecție VI se procedează în modul următor: se schimbă în formulă *de două ori* locurile a doi substituenți la C^5, obținîndu-se VII (prin această operație, echivalentă cu

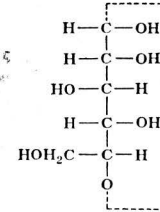
permutarea circulară a trei substituenți, configurația atomului C^5 nu se modifică; v. vol. I); se închide inelul semiacetalic între grupa HO de la C^5 și grupa aldehidică, obținîndu-se formula VIII, care, respectînd convențiile de mai sus, este identică cu IV.



VI

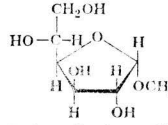


VII

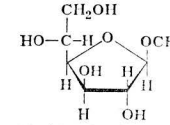


VIII

În formulele perspectivice de mai jos atomul C^5, din catena laterală a ciclurilor furanozice, are *aparent* configurația inversată. În realitate, catena laterală provine dintr-o formulă de proiecție în care grupa carbonil se găsește în partea de jos, ceea ce schimbă modul de reprezentare al configurației atomului C^5.

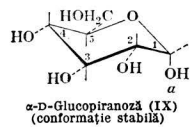


Metil-α-D-glucofuranozidă

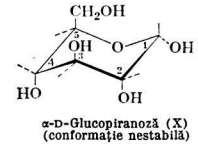


Metil-β-D-glucofuranozidă

c. Conformațiile monozaharidelor. Formulele perspectivice nu redau, în toate detaliile, forma moleculelor, căci ele prezintă inelele ca fiind plane, ceea ce este aproximativ corect pentru furanoze dar inexact pentru piranoze. Acestea au conformație scaun, întocmai ca ciclohexanul. α-D-Glucoza poate adopta una din conformațiile IX sau X; în cea dintîi hidroxilul glicozidic este *axial*, în cea de-a doua, *ecuatorial.*



α-D-Glucopiranoză (IX)
(conformație stabilă)



α-D-Glucopiranoză (X)
(conformație nestabilă)

După cum se vede, în formula IX patru din cei cinci substituenți ai ciclului sînt ecuatoriali, în timp ce în formula X patru substituenți sînt axiali. Conformerul IX al α-D-glucozei trebuie să fie deci mai stabil decît X, ceea ce se confirmă experimental prin faptul că derivații metilați ai α-D-glucozei, în care numai grupele HO de la C^2 și C^3 sau numai grupele HO de la C^3 și

C^4 sînt nemetilate, formează complecși cu ioni Cu^{2+}. Grupele HO de la C^2—C^3, respectiv de la C^3—C^4 ocupă poziții favorabile formării unor complecși ciclici (poziții ecuatoriale) numai în IX dar nu în X (R. E. Reeves, 1949). Pe de altă parte s-a stabilit, prin analiză cristalografică cu raze X, că în α-D-glucoză și în alte monozaharide, precum și în zaharoză și în celuloză, inelul D-glucopiranozic are conformația IX. Această conformație este deci singura importantă.

În anomerul β al glucozei toți cei cinci substituenți ocupă poziții ecuatoriale, ceea ce explică stabilitatea mai mare a acestuia, față de anomerul α (v. p. 214).

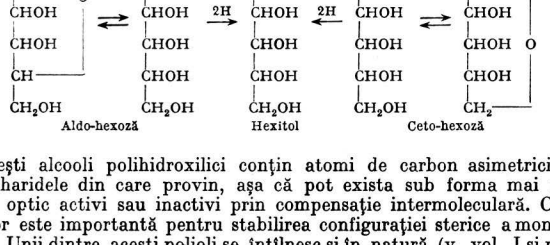
d. Utilizarea diferitelor tipuri de formule. Pentru reprezentarea reacțiilor monozaharidelor se utilizează, ca și în alte cazuri de tautomerie, formula acelui tautomer care ia efectiv parte la reacție, chiar dacă acest izomer nu este conținut decît în proporție mică în amestecul de echilibru. Astfel, pentru a reprezenta reacțiile grupei carbonil, sînt mai potrivite formulele aciclice; reacțiile glicozidelor și ale compușilor similari nu pot fi însă redate corect decît prin formule ciclice, iar structura polizaharidelor este reprezentată, în modul cel mai adecvat, cu ajutorul formulelor perspective.

Proprietăți fizice. Monozaharidele (în special pentozele și hexozele) sînt substanțe incolore, cristalizate, ce nu pot fi distilate fără descompunere. Derivații în care grupele hidroxil sînt blocate, cum sînt eterii metilici, pot fi distilați în vid.

Din cauza numeroaselor grupe hidroxil din moleculă, monozaharidele sînt ușor solubile în apă, greu solubile în alcool și insolubile în eter, cloroform și în hidrocarburi.

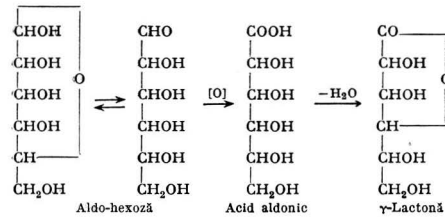
Reacții și derivați. 1. *Reducerea monozaharidelor.* Prin acțiunea amalgamului de sodiu, a amalgamului de aluminiu sau a hidrogenului activat catalitic, monozaharidele sînt transformate în alcooli polihidroxilici.

Din tetroze se formează *tetritoli*, din pentoze, *pentitoli*, din hexoze, *hexitoli*. Aceste reacții pot fi reprezentate schematic astfel:



Acești alcooli polihidroxilici conțin atomi de carbon asimetrici, ca și monozaharidele din care provin, așa că pot exista sub forma mai multor izomeri optic activi sau inactivi prin compensație intermoleculară. Cunoașterea lor este importantă pentru stabilirea configurației sterice a monozaharidelor. Unii dintre acești polioli se întîlnesc și în natură (v. vol. I și p. 266).

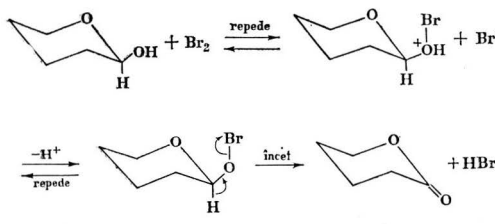
2. *Oxidarea monozaharidelor. a.* Prin tratarea blîndă a aldozelor cu apă de clor sau de brom, se oxidează grupa aldehidică și se obțin *acizi aldonici*:



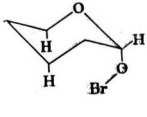
Aldo-hexoză — Acid aldonic — γ-Lactonă

La același rezultat se ajunge prin electroliza unei soluții apoase conținînd, alături de hexoză, o bromură solubilă din care se formează brom. Din D-glucoză se obține astfel *acidul* D-*gluconic*, din D-manoză, *acidul* D-*manonic*.

Oxidarea aldozelor cu apă de brom, în prezență de carbonat de bariu, dă δ-lactonele acizilor aldonici, fără deschiderea ciclului (Isbell și Pigman, 1937). Anomerii α,β diferă mult prin viteza de reacție și anume se oxidează mai repede anomerul cu grupa HO ecuatorială, decît acela cu grupa HO axială (indiferent de faptul dacă primul este termodinamic mai stabil sau nu; v. și p. 220). Mecanismul probabil (Rees, 1960) este cel redat de formulele:

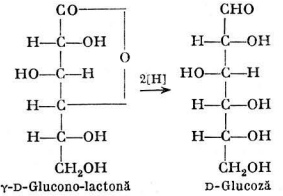


În cazul în care grupa HO este situată în poziție axială, intermediarul ipotetic, reprezentat prin formula de mai jos, comportă o compresie sterică cu hidrogenii de la pozițiile C^3 și C^5, ceea ce întîrzie formarea sa.



Acizii aldonici prezintă reacțiile tipice ale hidroxiacizilor alifatici. În apă sînt ușor solubili; la fel majoritatea sărurilor lor. D-Gluconatul de calciu este utilizat ca medicament. La încălzire acizii aldonici elimină ușor apă, dînd γ-*lactone (furano-lactone)*. O reacție a γ-lactonelor, de mare importanță pentru chimia zaharurilor, este reducerea cu amalgam de sodiu, în soluție neutralizată continuu cu

acid sulfuric; se regenerează aldoza corespunzătoare acidului aldonic (E. Fischer):



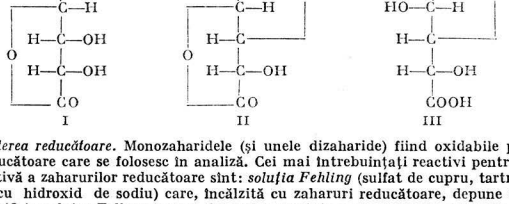
b. Oxidarea mai energică a aldozelor, cu acid azotic concentrat, duce la acizi dicarboxilici, *acizii zaharici*, în care cei doi atomi de carbon terminali ai aldozei sînt transformați în carboxili. Acizii zaharici, proveniți din aldohexoze, au deci formula următoare:

$$HOOC—(CHOH)_4—COOH$$

și se deosebesc, între ei, prin configurația sterică a grupelor CHOH (v.p. 267).

Acidul zaharic provenit din D-glucoză (și din L-guloză) poartă numele de *acid* D-*glucozaharic* (sau numai *acid* D-*zaharic*), cel provenit din D-galactoză se numește *acid* D-*galactozaharic* sau *acid mucic*, cel provenit din D-manoză este *acidul* D-*manozaharic*.

Acidul D-zaharic formează cristale delicvescente, care se transformă încet în lactona-3,6 (I) și în dilactona-1,4-3,6 (II); lactona-1,4 (III) se obține prin oxidarea directă a D-glucozei sau a L-gulozei.



c. Puterea reducătoare. Monozaharidele (și unele dizaharide) fiind oxidabile posedă proprietăți reducătoare care se folosesc în analiză. Cei mai întrebuințați reactivi pentru recunoașterea calitativă a zaharurilor reducătoare sînt: *soluția Fehling* (sulfat de cupru, tartrat de sodiu și potasiu, cu hidroxid de sodiu) care, încălzită cu zaharuri reducătoare, depune oxid cupros roșu (v. p. 112); *soluția Tollens* (azotat de argint precipitat cu hidroxid de sodiu și tratat cu amoniac pînă la dizolvarea precipitatului), care depune o oglindă de argint metalic și *reactivul Nylander* (azotat de bismut, tartrat de sodiu și potasiu și hidroxid de sodiu), care depune, în prezența zaharurilor reducătoare, un precipitat negru.

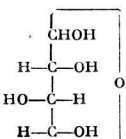
Oxidarea monozaharidelor, *în mediu alcalin*, decurge neunitar și complicat cu ruperea moleculei și formare de formaldehidă, acetaldehidă, metilglioxal, acizi formic și acetic și alți compuși. În consecință, la dozarea cantitativă a zaharurilor prin metoda Fehling, cantitatea de oxid cupros, precipitată din soluție de o anumită cantitate de zahar, nu este în raport

stoechiometric cu aceasta, ci variază cu natura zaharului și cu modul de lucru. Se lucrează, de aceea, după anumite prescripții convenționale exact stabilite (cum este de ex. *metoda Bertrand*), în care se deduce cantitatea de zahar din cantitatea de oxid cupros precipitată, pe baza unor tabele stabilite empiric cu zaharul respectiv pur.

Pentru dozarea cantitativă a aldozelor, în prezența cetozelor, se folosește oxidarea iodometrică în mediu alcalin (decurgînd stoechiometric) după *Willstaetter* și *Schudel:*

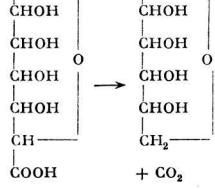
$$R{-}CHO + NaOI + NaOH \longrightarrow R{-}COONa + NaI + H_2O$$

d. Acizii uronici sînt derivați ai aldozelor în care grupa de alcool primar terminală este oxidată pînă la carboxil, grupa carbonil rămînînd neschimbată. Acizii uronici nu se pot obține prin oxidarea directă a aldozelor, fiindcă în această reacție este atacată, în primul rînd, grupa aldehidică. Acizii uronici se formează însă prin oxidarea anumitor derivați ai aldozelor, în care grupa aldehidică și toți hidroxilii, afară de cel de la C^6, sînt protejați prin esterificare.


Acid D-glucuronic

O altă metodă constă în reducerea lactonei acidului D-zaharic (formula III, de mai sus), cu amalgam de sodiu, în soluție acidulată (o aplicație a reducerii lactonelor formulată la p. 238).

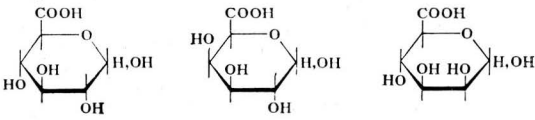
Acizii uronici au multe din proprietățile aldozelor inițiale. Ei sînt reducători, arată izomerie α-β (și deci mutarotație) și pot forma glicozide și alți derivați ai grupei aldehidice. Grupa carboxil poate forma săruri, esteri și, în unele cazuri, foarte ușor, lactone. Acizii uronici, încălziți cu acid clorhidric, degajă cantitativ bioxid de carbon, o reacție care poate servi la dozarea analitică. Simultan se formează și o pentoză, care însă se transformă, sub influența acidului, în furfurol și în alți compuși (v. mai jos):



Acizii uronici dau cu unii fenoli (de ex. cu naftoresorcină și cu orcină), în prezență de acizi tari, reacții de culoare caracteristice ce au de asemenea aplicații analitice. Aceste reacții se datoresc furfurolului ce ia naștere sub influența acidului.

Sînt posibili opt acizi uronici în seria D (cîte unul din fiecare aldoză). Dintre aceștia cei mai importanți sînt *acizii glucuronic, galacturonic* și *manuronic.* Deși nu se găsesc liberi, acești trei acizi uronici sînt mult răspîndiți

în natură, sub formă de polizaharide *(poliuronide)* după cum se va arăta în alt loc (p. 320).



Acid D-glucuronic Acid D-galacturonic Acid D-manuronic

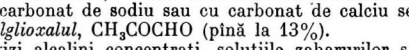
Acidul glucuronic are o mare însemnătate fiziologică. În sînge și în urină se găsesc în mod normal mici cantități de acid D-glucuronic combinat, prin hidroxilul său glicozidic, cu compuși hidroxilici, cum sînt fenolul, cresolii etc. Acești „acizi glucuronici cuplați", a căror structură este analoagă cu a glicozidelor, sînt solubili în apă și servesc organismului pentru eliminarea anumitor combinații toxice, cum sînt cele menționate mai sus, care se formează în degradarea normală oxidativă a proteinelor. Este probabil că împerecherea cu derivatul hidroxilic precede în organism oxidarea.

Organismul folosește același mecanism de dezintoxicare și pentru a elimina unele substanțe străine, de ex. unele medicamente. Un cîine căruia i se dă pe cale bucală un alcool superior ciclic, borneolul, elimină prin urină produsul de cuplare al acestuia cu acidul glucuronic. Cînd substanța străină introdusă în organism nu conține o grupă hidroxil capabilă să se combine cu acidul glucuronic, organismul o oxidează (de ex. benzenul la fenol, camforul la hidroxicamfor), sau o reduce (de ex. cloralul la alcoolul tricloretilic), transformînd-o într-un produs hidroxilic, în stare să se „cupleze" cu acidul glucuronic.

3. *Acțiunea acizilor și a bazelor asupra monozaharidelor.* Bazele provoacă o descompunere neunitară, cu formarea unui mare număr de compuși. La încălzire cu bicarbonat de sodiu sau cu carbonat de calciu se formează din D-glucoză *metilglioxalul*, CH_3COCHO (pînă la 13%).

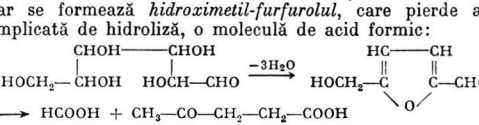
Cu hidroxizi alcalini concentrați, soluțiile zaharurilor se colorează, la încălzire, galben pînă la brun, depunînd rășini brune (reacție de recunoaștere). Soluțiile respective conțin sarea acidului lactic racemic, $CH_3—CHOH—COOH$, uneori în cantități mari (randament pînă la 53%).

Față de acizii minerali, monozaharidele sînt mai rezistente. Numai acizii relativ concentrați, la cald, produc descompuneri unitare. Comportarea pentozelor față de acizi este deosebită de a hexozelor. Primele pierd trei molecule de apă trecînd în *furfurol*:



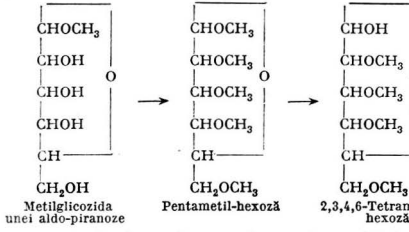
Furfurolul este volatil cu vapori de apă și se antrenează, împreună cu aceștia, cînd se distilă o pentoză cu acid clorhidric sau sulfuric diluat.

Hexozele, tratate cu acizi minerali, se transformă în *acid levulic* (v. p. 98) și în „materii humice" macromoleculare, nedefinite, de culoare brună închisă. Intermediar se formează *hidroximetil-furfurolul*, care pierde apoi, într-o reacție complicată de hidroliză, o moleculă de acid formic:



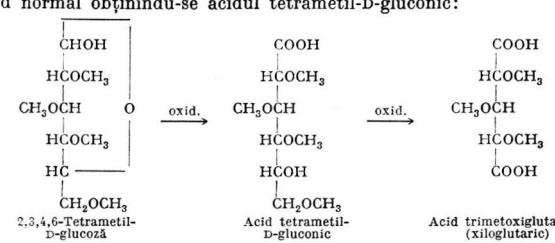
Reacțiile acestea servesc pentru a deosebi pentozele de hexoze. Furfurolul se condensează ușor cu floroglucina, cu orcina și cu alte combinații, dînd produși intens colorați.

4. *Eterificarea grupelor hidroxil.* S-a arătat mai sus că hidroxilul glicozidic al monozaharidelor se eterifică prin tratare cu alcool, în prezența unei mici cantități de acid clorhidric uscat, obținîndu-se glicozide. Ceilalți hidroxili din moleculă nu reacționează în aceste condiții. Ei se pot însă metila cu iodură de metil, în prezența oxidului de argint (după Purdie) sau cu sulfat de metil, în prezența hidroxidului de sodiu (după Haworth). Prin aplicarea acestor reacții la o metilglicozidă a unei hexoze, se obține o *pentametil-hexoză*. În asemenea combinații grupele alcoolice metilate sînt, ca în toți eterii, foarte rezistente față de hidroliză; numai metilul legat de grupa glicozidică este mai reactiv și poate fi hidrolizat cu acizi diluați, dînd naștere unei *tetrametil-hexoze*. (Blocarea hidroxilului glicozidic este necesară pentru a evita epimerizarea.)



Metilglicozida unei aldo-piranoze — Pentametil-hexoză — 2,3,4,6-Tetrametil-hexoză

Determinarea naturii piranozice sau furanozice a ciclului monozaharidelor. *a.* Eterii monozaharidelor de felul celui formulat mai sus, în care hidroxilii alcoolici sînt puternic blocați, au fost de mare utilitate în lucrări de stabilire de structură (W.N. Haworth). În tetrametil-D-glucoza, preparată în modul arătat mai sus, grupa aldehidică, nemaifiind protejată, ea poate fi oxidată în mod normal obținîndu-se acidul tetrametil-D-gluconic:



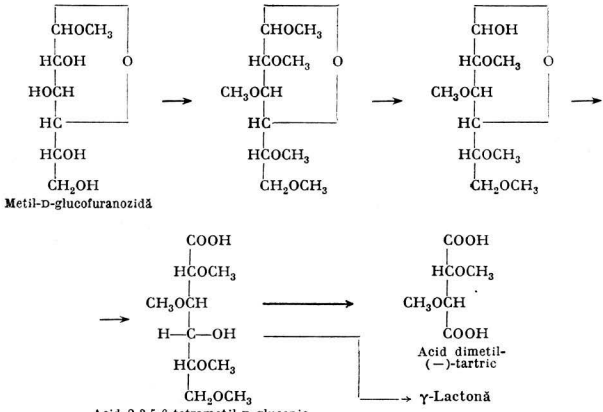
2,3,4,6-Tetrametil-D-glucoză — Acid tetrametil-D-gluconic — Acid trimetoxiglutaric (xiloglutaric)

Pentru a ști dacă aldoza inițială este o piranoză sau o furanoză, trebuie să se stabilească dacă, în acidul tetrametil-aldonic obținut, grupa OH liberă

se află în δ sau în γ față de carboxil. În primul caz, acidul se va transforma, la încălzire, într-o δ-lactonă; în al doilea caz, într-o γ-lactonă. δ-Lactonele pot fi ușor deosebite de γ-lactone, prin faptul că primele se hidrolizează imediat, în contact cu apa, dînd acidul liber, în timp ce ultimele reacționează mult mai încet, după cum s-a stabilit măsurîndu-se vitezele reacțiilor de hidroliză la un mare număr de lactone (v. p. 117).

O altă cale pentru a stabili poziția hidroxilului neeterificat constă în oxidarea cu acid azotic: un acid tetrametil-aldonic provenit dintr-o piranoză, cum este acidul tetrametilgluconic de mai sus, dă un *acid trimetoxiglutaric* (unul din izomerii sterici posibili).

În cazul cînd metoda aceasta se aplică unei metil-furanozide (cum este de ex. „γ"-metil-glucozida descrisă înainte, p. 218), acidul tetrametil-aldonic obținut dă o γ-lactonă, iar prin oxidarea acestui acid se obține un *acid dimetoxisuccinic* (acidul dimetil-(−)-tartric):



Metoda metilării a fost aplicată la mai toate metilglicozidele pentozelor și hexozelor cunoscute și, în formă puțin modificată, și la ceto-hexoze. S-a stabilit astfel că α- și β-glicozidele obișnuite conțin cicluri piranozice, în timp ce așa-numitele γ-glicozide, ușor hidrolizabile, posedă cicluri furanozice.

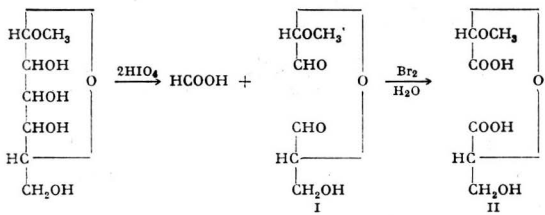
b. Metoda oxidării cu acid periodic, după Malaprade (vol. I), se bazează pe un principiu cu totul diferit. Acidul periodic este un oxidant specific pentru α-glicoli. Cînd molecula conține mai multe grupe CHOH vecine, oxidantul rupe legăturile dintre aceste grupe, cu formare de acid formic din grupele CHOH și de formaldehidă din grupele CH_2OH. Randamentul este cantitativ și metoda are de aceea o mare valoare în lucrări de stabilire de structură.

În cazul glucozei, reacția are loc după următoarea ecuație stoechiometrică:

$$CH_2OH(CHOH)_4CHO + 5\,HIO_4 \longrightarrow CH_2O + 5\,HCOOH + 5\,HIO_3$$

Acidul formic și formaldehida, ce se formează în reacție, pot fi exact dozate.

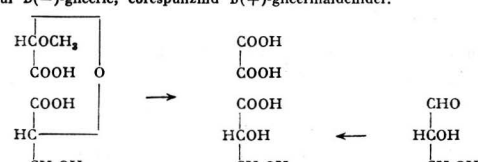
Aplicată în cazul unei metil-hexozo-piranozide, reacția aceasta duce la o dialdehidă (I) și la o moleculă de acid formic, consumîndu-se două molecule de acid periodic (Hudson):



Pentru a ușura identificarea produsului de reacție, care este un derivat al aldehidei diglicolice, $OHC-CH_2-O-CH_2-CHO$, se oxidează de obicei în continuare cu apă de brom, obținîndu-se acidul dicarboxilic corespunzător II, care dă o sare de stronțiu cristalizată.

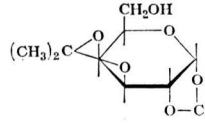
Se va observa că numai atomii C^1 și C^5 și-au păstrat asimetria, în timp ce atomii C^2, C^3 și C^4 și-o pierd. În consecință este de așteptat ca toate α-metil-piranozidele din seria D să dea aceeași dialdehidă I, în timp ce β-metil-piranozidele din seria D vor da o dialdehidă similară, dar cu configurația inversată la C^1. Această prevedere a fost verificată experimental, confirmîndu-se astfel configurațiile stabilite prin metoda metilării. Oxidarea prin această metodă a metil-furanozidelor duce la o dialdehidă analoagă celei de mai sus, dar fără formare de acid formic și cu consumul unei singure molecule de acid periodic.

Metoda oxidării cu acid periodic are și alte aplicații interesante. Dacă se hidrolizează acidul II de mai sus și se oxidează amestecul rezultat cu apă de brom se obține, pe lîngă acid oxalic, acidul D(−)-gliceric, corespunzînd D(+)-glicerinaldehidei:

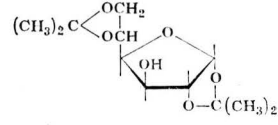


Se confirmă astfel, pe o cale diferită de cea clasică (v. p. 241), configurația atomului C^5 din moleculele aldozelor aparținînd seriei D.

5. *Acetalizarea grupelor hidroxil.* Monozaharidele se condensează cu acetona, în prezență de puțin acid clorhidric sau sulfuric, la rece, dînd *cetali ciclici*, de obicei frumos cristalizați. Iau parte la reacție două grupe hidroxil vecine și situate de aceeași parte a inelului monozaharidei. În molecula D-galactozei există două perechi de grupe OH, în poziția *cis*; se formează în consecință, prin condensare cu acetonă, un diaceton-derivat, numit mai corect un diizopropiliden-derivat:



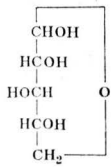
1,2,3,4-Diizopropiliden-galactopiranoză (Diacetongalactoză)



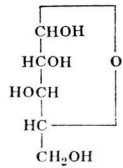
1,2,5,6-Diizopropiliden-glucofuranoză (Diacetonglucoză)

D-Glucoza dă și ea un diaceton-derivat, deși în molecula D-glucopiranozei (v. formulele p. 219) nu există două perechi de grupe OH *cis* vecine. Acest diaceton-derivat provine de la forma α-furanozică. Prin urmare, dintre cele cinci forme izomere, în echilibru, ale D-glucozei în soluție (p. 217) reacționează numai aceea care conține două perechi de grupe OH în poziție sterică favorabilă pentru acetalizare cu acetonă. Pînă la sfîrșit toată glucoza prezentă reacționează în această formă, prin deplasarea continuă a echilibrului.

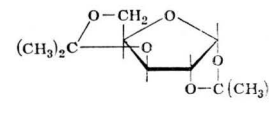
Un caz similar este acela al D-xilozei, care nu conține decît o singură pereche de grupe OH-1,2-*cis*, atît în forma piranozică cît și în cea furanozică, și care totuși dă un diaceton-derivat prin participarea a două grupe OH-1,3 (inelul cetalic cuprinzînd aici șase atomi):



D-Xilopiranoză



D-Xilofuranoză

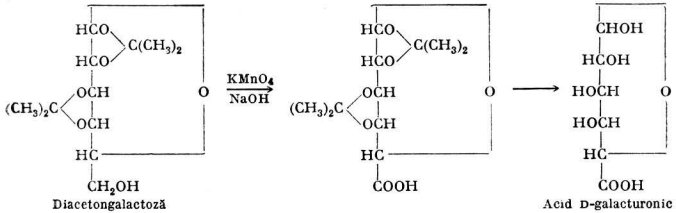


1,2,3,5-Diizopropiliden-xilofuranoză

În mod asemănător se condensează monozaharidele cu aldehidele, dînd de obicei compuși cu structură diferită de cei obținuți cu acetonă. Astfel D-glucoza dă, cu benzaldehida, 4,6-benziliden-D-glucopiranoză.

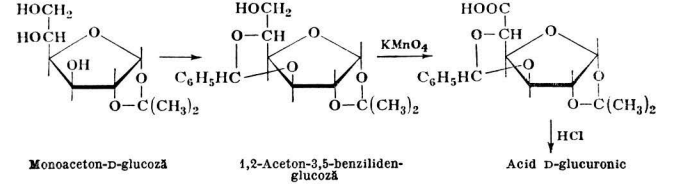
Cetalii ciclici de acest tip se hidrolizează ușor cu acizi diluați, regenerînd monozaharidele inițiale. Din diaceton-derivați poate fi îndepărtată, prin hidroliză, fie numai o singură grupă izopropiliden, fie ambele. S-a observat că grupa acetalică în care este implicat hidroxilul glicozidic este cea mai stabilă.

Cetalii ciclici ai monozaharidelor sînt utilizați în sinteze. Astfel din derivatul diacetonic al galactozei se obține, prin oxidare cu permanganat urmată de hidroliză acidă, acidul galacturonic:



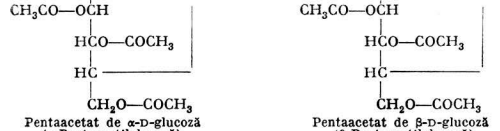
Diacetongalactoză — Acid D-galacturonic

Acidul glucuronic poate fi sintetizat pornindu-se de la diacetonglucoză, care se transformă întîi, prin hidroliză parțială, în monoacetonglucoză. Aceasta dă prin acetalizare cu benzaldehidă 1,2-aceton-3,5-benziliden-glucoză, care se transpune la încălzire în 5,6-benziliden-derivat. Primul dintre acești izomeri trece prin oxidare cu permanganat, urmată de hidroliză, în acid glucuronic (respectiv în lactona sa cristalizată):



Monoaceton-D-glucoză — 1,2-Aceton-3,5-benziliden-glucoză — Acid D-glucuronic

6. *Esterificarea grupelor hidroxil.* Grupele hidroxil din monozaharide și din derivații lor pot fi ușor acetilate cu anhidridă acetică, de obicei în prezență de baze. Din D-glucoză și anhidridă acetică, în prezența acetatului de sodiu (la cald) sau a piridinei (la temperatura camerei) se formează izomerul β (reacție controlată termodinamic, adică echilibrare ducînd la izomerul cel mai stabil), iar din aceiași reactanți în prezența clorurii de zinc, la 0°, se formează izomerul α al pentaacetatului de D-glucoză (reacție controlată cinetic):

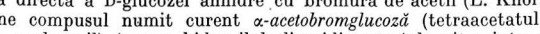


Pentaacetat de α-D-glucoză (α-Pentaacetilglucoză) — Pentaacetat de β-D-glucoză (β-Pentaacetilglucoză)

Prin hidroliza acestor esteri se regenerează monozaharida inițială. Din cauza sensibilității monozaharidelor față de baze, hidroliza nu poate fi realizată însă, ca la alți esteri, cu alcalii, ci numai cu o soluție de amoniac în alcool sau cu metoxid de sodiu în cloroform (transesterificare).

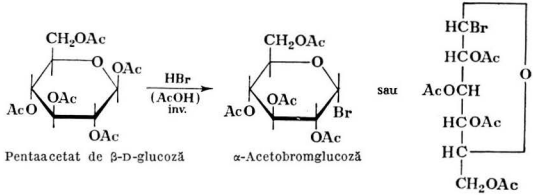
Esterii monozaharidelor cu acizi aromatici și cu acizi aril-sulfonici se obțin tratînd monozaharidele cu clorurile acide respective, în prezența piridinei. Așa, de exemplu, din D-glucoză și clorură de benzoil se formează α-pentabenzoatul de D-glucopiranoză.

Esterii acizilor sulfonici (de obicei *p*-toluensulfonații) se utilizează în sinteze. Astfel, pornind de la diacetongalactoză, se transformă grupa CH_2OH liberă într-un *p*-toluensulfonat; acesta trece cu iodură de potasiu în derivatul iodurat respectiv, care prin reducere (și hidroliză pentru îndepărtarea resturilor de acetonă) dă un *metil-zahar*, D-*fucoza* (p. 249):



Se cunosc și esteri ai monozaharidelor cu acizi anorganici. Un rol deosebit, în multe reacții biochimice, îl joacă *fosfații monozaharidelor* (monoesterii acidului ortofosforic) cum este 6-*fosfatul de glucoză* (v. p. 251).

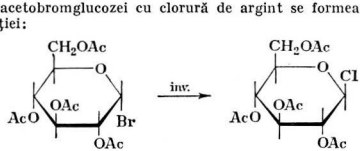
7. *Aceto-halogenoze.* Prin tratarea pentaacetatului de β-D-glucoză cu acid bromhidric uscat, în soluție de acid acetic (E. Fischer, 1911) sau prin tratarea directă a D-glucozei anhidre cu bromură de acetil (L. Knorr, 1901) se obține compusul numit curent α-*acetobromglucoză* (tetraacetatul 1-bromurii de α-glucozil), în care hidroxilul glicozidic este înlocuit printr-un atom de brom, iar cei patru hidroxili alcoolici sînt protejați prin acetilare. Reacția are loc cu inversie Walden la α-C[1]:



Pentaacetat de β-D-glucoză α-Acetobromglucoză

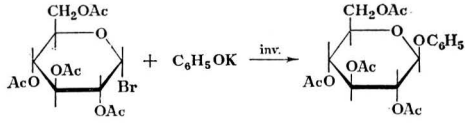
Compuși bromurați similari (la fel derivați cloruranți și fluoruranți) au fost obținuți și din alte monozaharide și ei sînt punctul de plecare al unor importante sinteze.

Prin tratarea α-acetobromglucozei cu clorură de argint se formează β-acetoclorglucoză, cu inversia configurației:



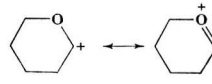
Pornindu-se de la acetobromglucoză a fost sintetizat 1-fosfatul de D-glucopiranoză și anume s-au obținut atît formele α cît și β, ale acestui compus. Forma α s-a dovedit identică cu produsul natural (v. esterul lui Cori, p. 257).

O sinteză generală a glicozidelor fenolice se bazează pe reacția dintre aceto-bromglucoză și fenoxizi de potasiu (Königs și Knorr, 1901). Se obțin astfel tetraacetil-β-glicozide (inversie Walden) care apoi se deacetilează prin hidroliză bazică:

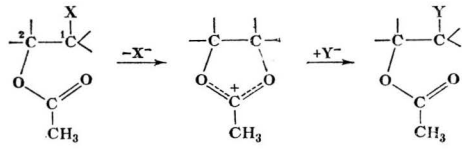


În mod similar se obțin β-glicozide alifatice, condensîndu-se aceto-halogeno-aldoze cu alcooli, în prezența oxidului sau carbonatului de argint. Pe calea aceasta au fost sintetizate numeroase glicozide naturale (v. p. 269) și derivați similari ai monozaharidelor.

Aceto-halogenozele cu halogenul situat axial (anomerii α) sînt de obicei mai stabile decît anomerii β, cu halogenul ecuatorial. Măsurători cinetice au arătat că reacțiile de solvoliză ale aceto-halogenozelor, cu grupa OAc de la C^2 *cis* față de Br, decurg printr-un mecanism SN1, adică prin ionizarea halogenului și formarea intermediară (lentă, determinantă de viteză) a unui carbocation (Lemieux, 1954; Capon și Overend, 1964):



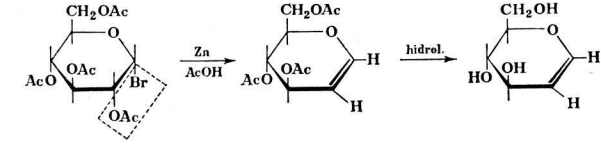
Izomerii cu halogenul *trans* față de OAc de la C^2 reacționează prin intermediul unui ion de acetoxoniu, ce ia naștere prin asistența anchimerică a grupei acetoxi la ionizare:



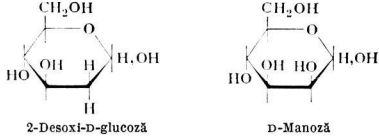
Așa se explică reținerea configurației la C^1 în aceste reacții.

Cu reactanți puternic nucleofili, ca de exemplu C_6H_5SLi, aceto-halogenozele reacționează după un mecanism SN2, cu inversia configurației la C^1. Sinteza β-glicozidelor, formulată mai sus, decurge probabil după acest mecanism din urmă.

8. *Glicali, glicozene, glicozani.* α-Acetobromglucoza, tratată cu zinc în soluție de acid acetic, elimină grupele Br și CH_3COO, dînd triacetilglucalul, care prin hidroliză trece în *glucal:*

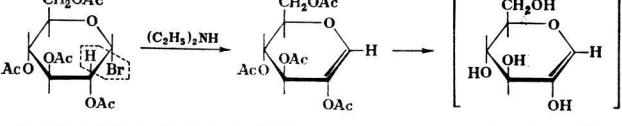


Din alte monozaharide se obțin derivați olefinici similari, numiți *glicali*. Dubla legătură din glicali dă ușor reacții de adiție. Prin tratare cu acid sulfuric diluat, glucalul (glicalul glucozei) adiționează o moleculă de apă dînd un *desoxi-zahar* (v. p. 248); prin oxidare cu acid perbenzoic în soluție apoasă, glucalul trece în D-manoză.



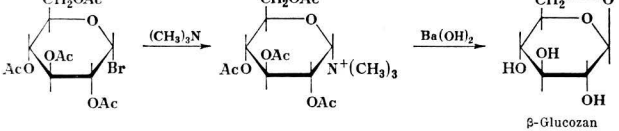
2-Desoxi-D-glucoză D-Manoză

Prin eliminare de acid bromhidric, sub acțiunea dietilaminei, α-acetobromglucoza se transformă în tetraacetatul unui alt compus nesaturat, D-*glucozena*-1,2:



Pozițiile dublelor legături, în glucal și în tetraacetatul de glucozenă, au fost stabilite prin oxidare cu ozon, respectiv cu permanganat. Glucozenele fiind enoli nu pot exista în stare liberă.

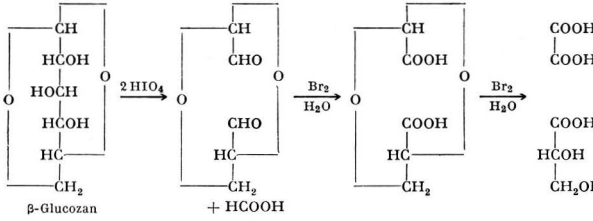
α-Acetobromglucoza dă, cu trimetilamină, o sare cuaternară de amoniu, care, descompusă cu hidroxid de bariu, dă o *anhidridă internă* a D-glucozei, β-*glucozanul* (levoglucozan) (Karrer):



β-Glucozan

β-Glucozanul se mai obține prin tratarea glicozidelor fenolice, cum este salicina, cu alcalii (Tanret) sau, cel mai ușor, prin descompunerea termică, în vid înalt, a D-glucozei, sau mai bine a polizaharidelor D-glucozei: amidonul și celuloza (Pictet). Pe calea aceasta se pot obține și alte anhidride ale monozaharidelor din clasa glicozanilor.

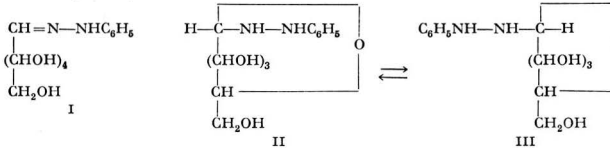
β-Glucozanul este o substanță cristalizată care nu reduce soluția Fehling și nu este fermentată de drojdie, dar care prin încălzire cu acizi diluați regenerează glucoza. Structura β-glucozanului a fost stabilită prin metoda metilării, care duce la 2,3,4-trimetilglucoză. De asemenea a fost aplicată metoda oxidării cu acid periodic, în care se consumă două molecule din acest agent oxidant. Dialdehida formată dă prin oxidare cu apă de brom un diacid, care oxidat mai departe și hidrolizat trece în acid oxalic și acid D-gliceric:



β-Glucozan

Se cunosc și alte anhidride interne ale monozaharidelor, precum și derivați cu inele etilenoxidice.

9. *Reacțiile monozaharidelor cu fenilhidrazină. a. Fenilhidrazone.* Monozaharidele dau prin tratare cu fenilhidrazină (1 mol) în soluție alcoolică sau apoasă acetică, la rece, *fenilhidrazone.* Acestea au fie formula aciclică, I, fie o formulă ciclică, II. Astfel, fenilhidrazona D-glucozei apare în trei forme izomere, care în soluție sînt în echilibru de mutarotație. Una dintre acestea are structura aciclică I, iar celelalte două sînt forme anomere α-β (II și III) (L. Mester, 1955):

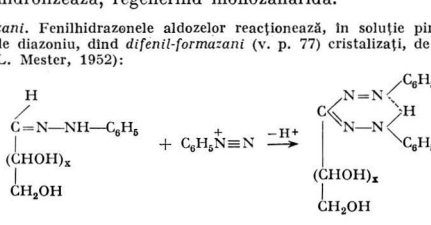


I II III

Fenilhidrazona unei aldo-hexoze

Fenilhidrazonele sînt substanțe incolore, ușor solubile în apă. Cu acizii minerali se hidrolizează, regenerînd monozaharida.

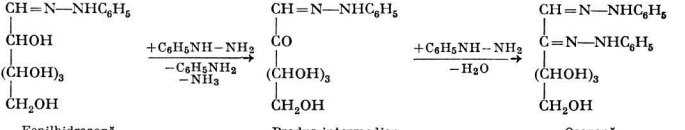
b. Formazani. Fenilhidrazonele aldozelor reacționează, în soluție piridinică, cu soluții reci de săruri de diazoniu, dînd *difenil-formazani* (v. p. 77) cristalizați, de culoare roșie vie (G. Zemplen, L. Mester, 1952):



Formazanii obținuți din diferitele aldoze se caracterizează prin forma lor cristalină și punctele de topire, și sînt deci utilizabili pentru identificarea aldozelor. Cetozele nu formează formazani.

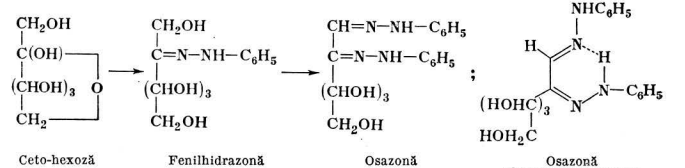
Formazanii posedă o structură chelatică, datorită unei legături de hidrogen intramoleculară.

c. Osazone. Dacă se lasă să acționeze, asupra unei monozaharide, un exces de fenilhidrazină, în soluție acetică, la cald, hidrazona, care se formează întîi, reacționează mai departe cu fenilhidrazină, în același mod ca hidroxialdehidele și hidroxi-cetonele simple (p. 204): grupa CHOH vecină cu carbonilul se dehidrogenează (transformînd o moleculă de fenilhidrazină în anilină și amoniac) și se condensează apoi cu o a treia moleculă de fenilhidrazină, dînd o *osazonă* (E. Fischer, 1887):



Fenilhidrazonă — Produs intermediar neizolabil — Osazonă

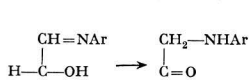
Cetozele reacționează în mod asemănător, dar mult mai ușor, oxidîndu-se la grupa de alcool primar vecină cu carbonilul:



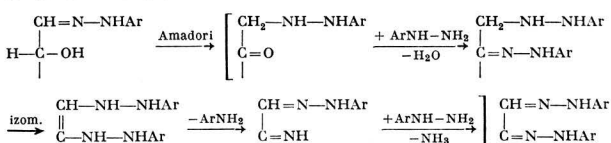
Ceto-hexoză — Fenilhidrazonă — Osazonă — Osazonă (formulare chelatică)

Cu ajutorul spectrelor de RMN s-a dovedit că osazonele au o structură chelatică (Wolfrom, 1964; Mester, 1965).

Mecanismul formării osazonelor nu este încă lămurit (v. p. 204). După F. Weygand (1940) formarea osazonelor comportă o fază intermediară analoagă unei reacții de oxido-reducere intramoleculară, observată întîi de Amadori la bazele Schiff ale aldozelor cu amine aromatice:



La formarea osazonei se admite o rupere a legăturii N—N, o reacție pentru care există analogii în chimia compușilor aromatici:

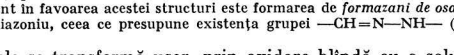


Potrivit acestei teorii, apare ca intermediar o cetimină a unei monofenilhidrazone, în timp ce, după schema lui Fischer, intermediarul este monofenilhidrazona însăși. Nici unul din aceștia intermediari nu a putut fi izolat în reacția normală a monozaharidelor cu fenilhidrazină.

Osazonele sînt substanțe frumos cristalizate, galbene, greu solubile. Cele mai multe nu au puncte de topire caracteristice, ci se descompun la încălzire. Datorită tendinței lor mari de a cristaliza (care contrastează cu a monozaharidelor) și a formelor lor cristaline caracteristice, osazonele sînt de mare folos pentru identificarea zaharurilor și, după cum se va arăta mai departe, pentru stabilirea configurației lor.

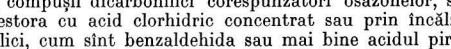
Osazonele, spre deosebire de monozaharide, au structură aciclică (L. Mester, 1957). Principalul argument în favoarea acestei structuri este formarea de *formazani de osazone*, la cuplare cu săruri de diazoniu, ceea ce presupune existența grupei —CH=N—NH— (v. mai sus).

Osazonele se transformă ușor, prin oxidare blîndă cu o soluție caldă de sulfat de cupru, în *osotriazoli* (Hudson, 1944):



Reacția aceasta se efectuează adesea pentru o mai bună identificare a osazonelor.

Osonele, compușii dicarbonilici corespunzători osazonelor, se obțin prin hidroliza acestora cu acid clorhidric concentrat sau prin încălzire cu derivați carbonilici, cum sînt benzaldehida sau mai bine acidul piruvic, sau cu acid azotos care se combină cu fenilhidrazina liberată și deplasează astfel echilibrul spre formare de osonă:

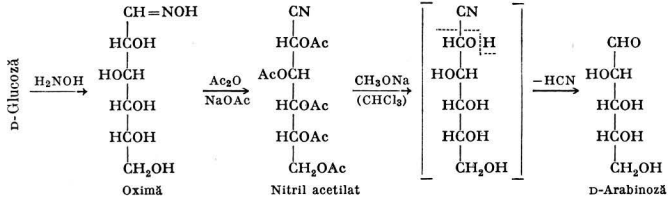


Se pot, de asemenea, obține osone prin oxidarea directă a monozaharidelor cu o soluție metanolică de acetat cupric sau cu bioxid de seleniu.

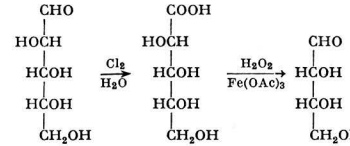
Osonele sînt compuși necristalizați (siropuri), de culoare galbenă, foarte reactivi; reduc soluția Fehling la rece și reacționează cu fenilhidrazina, la

temperatura camerei, regenerînd osazonele. Prin reducere, osonele trec în cetoze (v. p. 239).

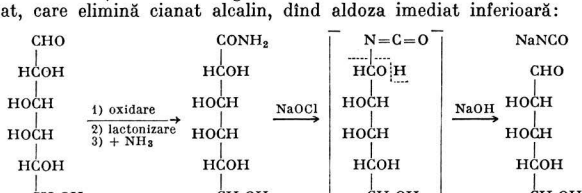
Reacţii de interconversie ale monozaharidelor. 1. *Scurtarea catenei unei aldoze. a. Degradarea după Wohl* (1893). La acetilarea oximei unei aldoze, cu anhidridă acetică în prezenţă de acetat de sodiu, se elimină şi o moleculă de apă (vol. I), obţinîndu-se nitrilul acetilat al unui acid aldonic. La îndepărtarea grupelor acetil (cu metoxid de sodiu, în cloroform, după Zemplen) se elimină şi acid cianhidric (reacţie cianhidrină inversată) şi se obţine aldoza imediat inferioară, de exemplu (Ac = CH_3CO):



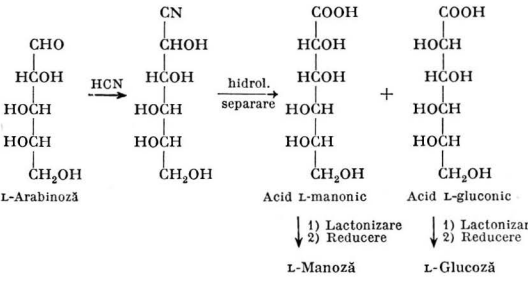
b. Degradarea după Ruff (1899). Prin oxidarea sării de calciu a unui acid aldonic, cu apă oxigenată în prezenţa acetatului feric, se obţine aldoza imediat inferioară:



c. Degradarea după Weerman (1917). Aldoza se transformă în acidul aldonic şi în lactona corespunzătoare, în mod obişnuit; lactona trece, prin tratare cu amoniac, în amidă. Degradarea Hofmann a acesteia duce la un izocianat, care elimină cianat alcalin, dînd aldoza imediat inferioară:



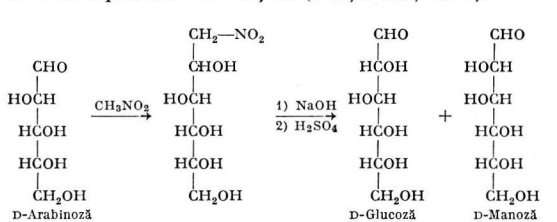
2. *Lungirea catenei unei aldoze. a. Metoda Kiliani-Emil Fischer* (1887—1890). Aldozele (și cetozele) formează cianhidrine, în mod normal. În această reacție apare un nou atom de carbon asimetric; iau deci naștere două cianhidrine diastereoizomere (în cantități inegale, v. p. 139). Acestea dau prin hidroliză doi acizi aldonici, de exemplu:



Acești doi acizi diastereoizomeri pot fi separați și, după transformarea în γ-lactonele respective, reduși pînă la aldoze, prin tratare cu amalgan de sodiu în soluție slab acidă, după cum s-a arătat înainte (p. 222). În exemplul redat aici se obțin L-manoza și L-glucoza.

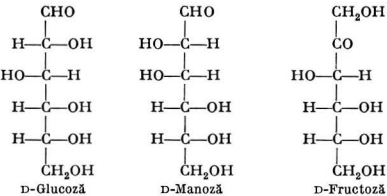
Prin această metodă, se pot sintetiza deci, din orice aldoză, cele două aldoze imediat superioare, deosebite prin configurația atomului de carbon C^2. Au fost obținute astfel: heptoze, octoze, nonoze (E. Fischer) și decoze.

b. Metoda H.O.L. Fischer-Sowden (1945). Prin condensarea unei aldoze cu nitrometan (vol. I) se obțin doi nitro-polioli. După separare, aceștia sînt transformați în sărurile lor de sodiu care, descompuse cu acid sulfuric, dau aldozele imediat superioare celei inițiale (reacție Nef; vol I):



Lucrîndu-se cu $^{14}CH_3NO_2$ s-a obținut glucoză marcată izotopic la C^1.

3. *Epimerie și epimerizare.* Formulele următoarelor trei hexoze se deosebesc numai la atomii C^1 și C^2; ceilalți atomi asimetrici din moleculă au configurație identică:

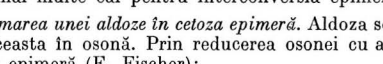


Acest tip de izomerie al monozaharidelor se numește *epimerie.* [1]

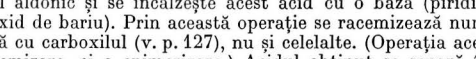
Monozaharidele epimere dau osazone identice, căci la formarea osazonelor participă numai atomii C^1 și C^2. Epimerii pot fi astfel ușor identificați experimental.

Se cunosc mai multe căi pentru interconversia epimerilor.

a. Transformarea unei aldoze în cetoza epimeră. Aldoza se transformă întîi în osazonă și aceasta în osonă. Prin reducerea osonei cu amalgam de sodiu se obține cetoza epimeră (E. Fischer):



b. Transformarea unei aldoze în aldoza epimeră. Se oxidează aldoza la acidul aldonic și se încălzește acest acid cu o bază (piridină, chinolină sau hidroxid de bariu). Prin această operație se racemizează numai grupa CHOH vecină cu carboxilul (v. p. 127), nu și celelalte. (Operația aceasta nu este deci o racemizare, ci o epimerizare.) Acidul obținut se separă în cei doi diastereoizomeri, care au proprietăți diferite, iar lactona unuia din acizi, hidrogenată cu amalgam de sodiu, dă aldoza epimeră:



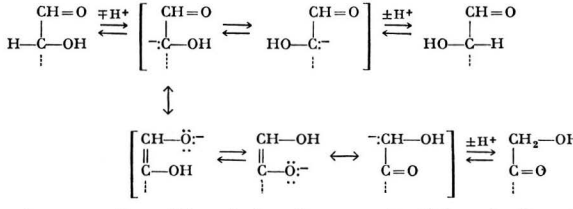
c. Transpoziția de Bruyn-van Eckenstein (1895). Prin tratarea monozaharidelor cu baze slabe, ele se transformă în epimerii lor, pînă la stabilirea unui echilibru. Așa de exemplu, din D-glucoză cu apă de var se obține după cinci zile, la temperatura camerei, un amestec de:

D-Glucoză	+	D-Manoză	+	D-Fructoză
63,5%		2,5%		31%

[1] Riguros, epimerizarea este definită ca inversarea configurației unui atom asimetric, dintr-un compus care conține mai mulți atomi asimetrici.

alături de 3% produși secundari nedefiniți. Cu alte baze, rezultatele sînt puțin diferite. Astfel prin încălzirea aldozelor cu piridină se formează cetoze; prin tratarea D-glucozei cu oxid de plumb se formează manoză și, pe cît se pare, nu se formează fructoză. (Deosebirile acestea se datoresc desigur unor efecte secundare, căci ar trebui să se ajungă în toate cazurile la echilibrul termodinamic, indiferent de natura bazei. Cu baze mai tari se produc modificările mai adînci descrise înainte; p. 225.)

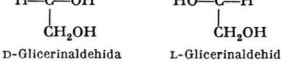
Acțiunea catalitică a bazelor se explică prin extragerea unui proton și formarea unui carbanion, în echilibru cu un ion de dienolat; acesta are configurație plană și se transformă, cu probabilitate aproape egală, în cei trei epimeri:



Determinarea configurațiilor sterice ale monozaharidelor. 1. Reacțiile prin care monozaharidele pot fi transformate unele în altele permit să se determine *configurațiile relative* ale diferiților atomi asimetrici din moleculă, în raport cu configurațiile atomilor din alte monozaharide.

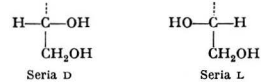
S-a ales întîi drept standard (+)-glucoza și s-a atribuit acestei substanțe, dintre cele două configurații posibile, aceea în care grupa OH de la C^5 este scrisă în dreapta (convenția a doua a lui Emil Fischer; 1891). Pornind de la această formulă s-au determinat configurațiile tuturor monozaharidelor. Cele corelate astfel cu (+)-glucoza au fost încadrate în seria D, independent de semnul efectiv al rotației optice, iar enantiomerii lor în seria L. Mai tîrziu a fost introdus sistemul mai simplu al lui Rosanoff, după cum s-a arătat în alt loc (p. 129). Configurațiile relative determinate prin metodele expuse mai jos coincid cu configurațiile absolute, determinate mai tîrziu prin analiză cristalografică cu raze X.

2. Sistemul de clasificare a aldozelor, după Rosanoff, pornește de la cele două aldo-trioze:



Se poate admite că toate aldozele provin de la aceste două trioze, prin reacții (reale sau imaginare) de prelungire a catenei după Kiliani-Fischer

(p. 238). Aldozele derivate astfel de la D-gliceralddehidă aparțin seriei D (v. schema p. 211); cele derivate de la L-gliceraldehidă alcătuiesc o serie L, analoagă:

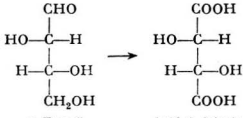


Seria D Seria L

Problema practică ce se pune este aceea de a atribui fiecăreia dintre monozaharidele cunoscute, una dintre formulele cuprinse în aceste scheme.

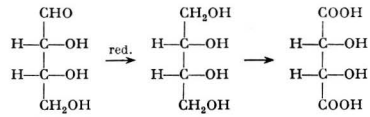
3. După cum s-a arătat în alt loc (p. 132), D-gliceraldehida dă cu acidul cianhidric o cianhidrină (reacție Kiliani), care trece prin hidroliză și oxidare în acid (—)-tartric (Wohl, 1917). Prin aceasta, configurația acidului (—)-tartric este determinată în raport cu standardul glicerinaldehidelor.

O dată stabilită configurația acidului (—)-tartric, devine ușoară (în principiu) stabilirea configurației tetrozelor. Una dintre tetroze, (—)-treoza (obținută din (+)-xiloză, prin degradare Ruff), dă prin oxidare acid (—)-tartric și este deci D-*treoză*:



D-Treoză Acid (—)-tartric

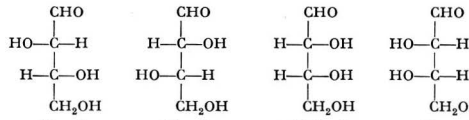
O altă tetroză, (—)-eritroza (obținută din (—)-arabinoză, prin degradare Ruff), dă prin oxidare acid *mezo*-tartric inactiv. Prin reducere, această eritroză dă un alcool, găsit și în natură, optic inactiv, *mezo*-eritritolul, care prin oxidare dă de asemenea acid *mezo*-tartric. Pe de altă parte, această eritroză dă aceeași osazonă ca D-treoza și este deci epimeră cu aceasta; ea este deci D-*eritroza*:



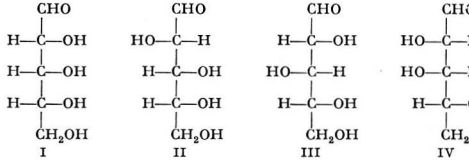
D-Eritroză *mezo*-Eritritol Acid *mezo*-tartric

Pornind de la configurațiile acestor două tetroze, configurațiile celorlalte două se deduc din faptul că L-treoza dă prin oxidare acid (+)-tartric,

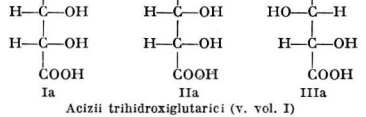
iar L-eritroza acid *mezo*-tartric. Cele patru tetroze au deci următoarele configurații:



4. Cele patru aldo-pentoze din seria D corespund următoarelor formule (v. schema p. 211):



Una dintre pentoze, (—)-arabinoza, dă prin degradare Ruff D-eritroză; de aici rezultă că atomii C^3 și C^4 din (—)-arabinoză au aceeași configurație ca cei doi atomi asimetrici din această tetroză. (—)-Arabinoza face deci parte din seria D și are fie formula I fie II. Pentru a hotărî, (—)-arabinoza a fost oxidată la acidul dicarboxilic respectiv. Acest acid s-a dovedit a fi *optic activ*; el nu poate avea decît formula IIa și deci (—)-arabinoza are formula II (căci dacă ar avea formula I ar da prin oxidare un acid dicarboxilic (Ia) inactiv). Pe de altă parte, (—)-arabinoza este epimeră cu (—)-riboza (căci dă o osazonă identică cu a acesteia). (—)-Riboza face deci parte din seria D și are formula I; ea dă prin oxidare un acid trihidroxiglutaric inactiv (Ia).



Acizii trihidroxiglutarici (v. vol. I)

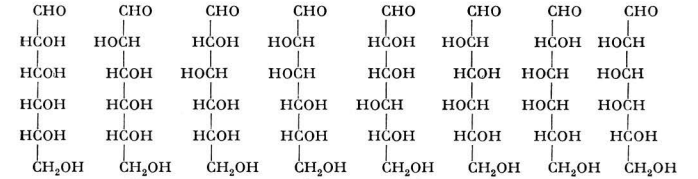
O a treia pentoză, (+)-xiloza, dă, prin degradare Ruff, D-treoză; ea dă însă prin oxidare un acid trihidroxiglutaric inactiv (IIIa) și deci face parte din seria D și are formula III. Epimerul D-xilozei, D-lixoza are prin urmare

formula IV. D-Lixoza dă prin oxidare un acid dicarboxilic optic activ (IIa), același care se formează și din D-arabinoză, acidul trihidroxi-D(arabo)-glutaric.

După cum se vede, determinarea configurației pentozelor se sprijină pe: *a.* degradare la tetroza imediat inferioară, prin care se stabilește configurația a doi dintre cei trei atomi de carbon, rămînînd pentru fiecare pentoză de hotărît între două formule; *b.* augmentarea simetriei moleculei prin oxidare, ceea ce face ca cele două grupe marginale să devină identice; după cum acidul dicarboxilic obținut este sau nu optic activ, se elimină una dintre formulele posibile. În loc de oxidare se poate utiliza, în faza aceasta, reducerea, pentitolii ce iau naștere avînd aceeași simetrie ca acizii dicarboxilici; *c.* al treilea stadiu, în stabilirea configurației monozaharidelor, îl constituie stabilirea relațiilor de epimerie.

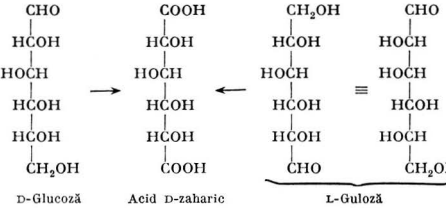
5. Prin aplicarea acestei metode au fost determinate configurațiile a patru din cele opt aldo-hexoze. Vom indica pe scurt modul de lucru. D-*Aloza* și D-*altroza* au fost ambele obținute din D-riboză prin prelungirea catenei; ele sînt deci epimere, iar trei atomi asimetrici ai lor au aceeași configurație ca D-riboza. D-Aloza dă prin reducere un hexitol optic inactiv, iar D-altroza dă prin oxidare acidul D-talomucic optic activ. D-Aloza are deci formula I, iar D-altroza formula II.

D-Galactoza dă prin scurtarea catenei D-lixoză, după cum s-a arătat înainte (p. 237). D-Galactoza poate avea deci una dintre formulele VII sau VIII. D-Galactoza dă prin oxidare acidul mucic (p. 267) care este o formă *mezo*, inactivă. D-Galactoza are deci formula VII, căci o aldoză cu formula VIII ar da un acid dicarboxilic optic activ. Pe de altă parte, D-galactoza este epimeră cu D-taloza, căci ambele dau aceeași osazonă; D-taloza are deci formula VIII:



Configurațiile celorlalte patru aldo-hexoze au fost stabilite (de către E. Fischer) pe o cale puțin deosebită. D-Glucoza dă prin degradare D-arabinoza; atomii C^3, C^4 și C^5 au deci aceeași configurație ca în această pentoză. Apoi D-glucoza este epimeră cu D-manoza. D-Glucoza trebuie să aibă deci una din formulele III sau IV, iar D-manoza pe cealaltă. Alegerea între aceste două formule s-a făcut cu ajutorul produsului de oxidare al D-glucozei, acidul D-glucozaharic; (D-manoza dă prin oxidare acidul D-manozaharic, optic activ ca și acidul D-glucozaharic). Principiul metodei poate fi astfel formulat:

există o aldo-hexoză, L-guloza, care dă, prin oxidare, același acid D-zaharic ca D-glucoza. Numai formula III satisface această condiție, deci D-glucoza are formula III. În consecință, D-manoza epimeră are formula IV:



Pentru claritate mai adăugăm: din examinarea formulelor se vede că două aldo-hexoze nu pot da același acid dicarboxilic prin oxidare (sau același hexitol prin reducere), decît numai dacă în formulele lor locul grupelor CHO și CH_2OH este interschimbat. Făcînd această schimbare în formula III și rotind formula astfel modificată cu 180° în plan ajungem la formula L-gulozei. Dacă facem aceeași modificare la formula IV, și rotim de asemenea noua formulă obținută cu 180° în plan, constatăm că noua formulă este identică cu IV. Cum două combinații diferite nu pot avea aceeași formulă de structură, conchidem că *nu există* o altă hexoză, diferită de aceea avînd formula IV, care să dea același acid dicarboxilic ca aceasta.

E. Fischer a efectuat experimental această schimbare de loc, între grupele CHO și CH_2OH; pornind de la D-glucoză, și trecînd prin acizii D-glucozaharic și D-glucuronic și prin lactonele lor, el a ajuns la L-guloză.

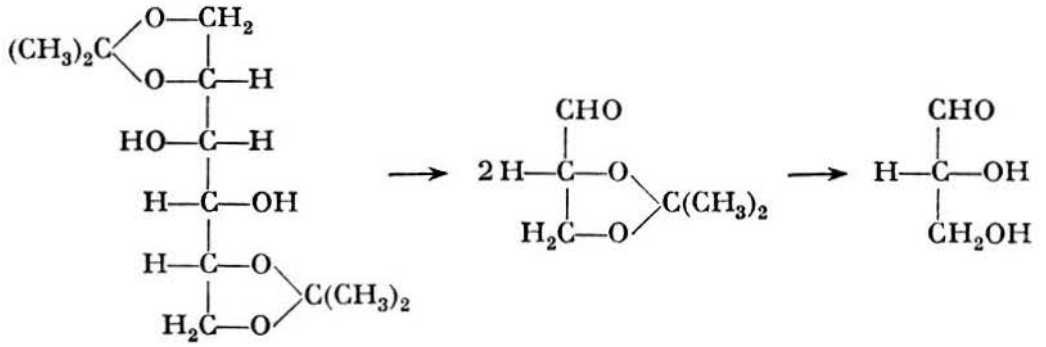
Tot din examinarea formulelor se conchide că aldo-hexoza cu formula V trebuie să dea prin oxidare enantiomerul acidului D-zaharic obișnuit, obținut din glucoză. Această aldoză V este deci D-guloza. (Acidul L-zaharic se va forma firește și din L-glucoză.) Mai rămîne o aldo-hexoză, D-idoza, care dînd aceeași osazonă cu D-guloza are formula VI.

Monozaharide mai importante. Trioze. În natură nu se găsesc trioze libere, dar esterii lor cu acid fosforic joacă un rol important ca intermediari în transformările biochimice ale hidraților de carbon.

(±)-*Gliceraldehida*, $CH_2OH-CHOH-CHO$, este greu de preparat din cauza ușurinței cu care se transformă în dihidroxiacetonă, în prezența bazelor (transpoziție de Bruyn-van Eckenstein, p. 239) și în metilglioxal, prin pierderea unei molecule de apă, în prezența acizilor. Gliceralaldehida racemică se obține din glicerină prin oxidare, alături de alți compuși, și din acroleină prin oxidarea dublei legături, eventual după protejarea grupei aldehidice prin acetalizare. De asemenea a fost preparată gliceralaldehidă racemică din acetalul ciclic al 1,2-acetonglicerinei, prin oxidare cu aer peste un catalizator de argint, și hidroliza cu apă a aceton-gliceralaldehidei rezultate. Gliceralaldehida racemică a fost scindată în enantiomeri.

D-*Gliceralaldehida*, care a servit ca standard la determinarea configurației monozaharidelor, se obține prin ruperea oxidativă a catenei

1,2-5,6-diaceton-D-manitolului, cu tetraacetat de plumb (un reactiv cu acțiune similară acidului periodic):



Izomerii optic activi ai glicerinaldehidei sînt siropuri ce nu arată mutarotație și se dimerizează ușor. Racemicul formează cristale (p.t. 70°) ce de asemenea trec în dimer (p.t. 142°). Structura acestuia este analoagă cu a dimerului aldehidei glicolice (p. 199). În soluție apoasă predomină monomerii, care arată multe din reacțiile caracteristice ale monozaharidelor. D-Glicerinaldehida fermentează cu drojdie de bere și cu multe alte microorganisme.

Dihidroxiacetona, $CH_2OH—CO—CH_2OH$, cea mai simplă cetoză, se obține prin oxidarea glicerinei, cu brom în prezență de carbonat de sodiu sau mai bine fermentativ, cu ***Bacterium xylinum*** sau prin izomerizarea glicerinaldehidei cu piridină. Formează cristale (p.t. 72°), ce trec ușor într-un dimer (p.t. 78°). Acesta se depolimerizează, în soluție apoasă, prin acțiunea catalitică a acizilor și bazelor.

Dihidroxiacetona se transformă ușor, sub acțiunea acizilor diluați, în metilglioxal, probabil cu formarea intermediară a glicerinaldehidei:

$$CH_2OH—CO—CH_2OH \rightleftharpoons CH_2OH—CHOH—CHO \xrightarrow{-H_2O} \begin{matrix} CH_2=C(OH)CHO \\ CH_3—CO—CHO \end{matrix} \longrightarrow$$

Dihidroxiacetona fermentează încet cu drojdie (la fel ca și metilglioxalul). Ambele trioze au gust dulce.

Tetrozele nu se întîlnesc în natură, ci au fost obținute prin reacții de degradare ale pentozelor. În afară de cele patru aldo-tetroze (p. 242) se cunosc și două ceto-tetroze: D- și L-eritrulozele.

Pentoze. Dintre cele opt aldo-pentoze (v. formulele p. 242), numai patru se găsesc în natură, iar dintre ceto-pentoze, în număr de patru, numai două. Pentozele se caracterizează prin formare de furfurol, la încălzire cu acizi minerali diluați.

D(+)-*Xiloza* este mult răspîndită în natură, ca o componentă a gumelor vegetale și sub formă de *xilan*, o polizaharidă ce însoțește celuloza în lemn și constituie o parte din așa-numita hemiceluloză (p. 302). Xilanul se mai găsește în diverse materiale lignificate ca: paie, coceni de porumb, coji de semințe de bumbac și de semințe de floarea-soarelui. Din aceste materiale, de ex. din coceni de porumb, se poate obține xiloză prin hidroliză cu acizi diluați; din soluția rezultată se îndepărtează glucoza prin fermentare, iar xiloza cristalizează la concentrare. Xiloza, ca și celelalte pentoze, nu este

fermentată de drojdia obișnuită, dar varietățile *Torula* și *Monilia* cresc bine pe soluțiile rezultate de la hidroliza paielor, a cocenilor și a stufului. În polizaharide, D-xiloza apare în formă piranozică.

D(—)-*Arabinoza* nu se găsește decît rar, în natură, ca o componentă a unor glicozide. Se obține cel mai bine din D-*glucoză*, prin degradare.

L(+)-*Arabinoza*, în schimb, este mult răspîndită în vegetale, unde apare sub forma unei polizaharide numită *araban*, precum și ca o componentă a gumelor și mucilagiilor vegetale și a hemicelulozei. De asemenea a fost găsită în glicozide și în dizaharide (de ex. în vicianoză, o dizaharidă compusă din D-glucoză și L-arabinoză). Se obține, prin hidroliză, din guma de cireș sau din sfeclă, după extragerea zahărului.

D(—)-*Riboza* (v. configurația sterică p. 242) este un compus de cea mai mare importanță biologică, fiindcă este, alături de *desoxi*-D-*riboză* (v. p. 248), o componentă esențială a acizilor nucleici și apare, în această calitate, în orice celulă vie. În acizii nucleici, D-riboza este conținută în formă furanozică, legată glicozidic de anumiți derivați ai pirimidinei și purinei și de acid fosforic. Se obține din acizii nucleici, prin hidroliză cu acizi diluați.

Ceto-pentoze. D-*Ribuloza*, epimeră cu D-riboza, joacă un rol important în asimilația bioxidului de carbon în plantele verzi (v. acolo) și, cu mare probabilitate, și în degradarea aerobă a hidraților de carbon.

L-*Xiluloza*, epimeră cu L-xiloza, a fost identificată în urina bolnavilor de pentozurie.

Hexoze. Aldo-hexozele au patru atomi de carbon asimetrici. În consecință pot exista 16 izomeri optici, astăzi toți cunoscuți. Ceto-hexozele avînd trei atomi asimetrici, pot forma opt izomeri optici. Principalii reprezentanți ai clasei sînt D-*glucoza*, D-*manoza*, D-*galactoza* și D-*fructoza*, care sînt totodată și cele mai răspîndite monozaharide. Ele se găsesc în natură, libere, sub formă de glicozide, de oligozaharide și de polizaharide.

O reacție caracteristică pentru hexoze este comportarea față de acizii minerali care le transformă, după cum s-a mai spus, în acid levulic.

Cele patru monozaharide naturale *fermentează sub acțiunea drojdiei de bere.* D-Glucoza, D-manoza și D-fructoza fermentează ușor; D-galactoza, care se deosebește prin configurația unui atom de carbon, fermentează mai greu, numai cu drojdii acomodate la acest substrat. Fermentația poate servi și la dozarea acestor hexoze (măsurîndu-se bioxidul de carbon degajat). Fermentația se poate folosi și pentru izolarea altor zaharuri amestecate cu hexozele naturale, dacă acele zaharuri nu sînt atacate de drojdie (v. un exemplu p. 248).

D(+)-*Glucoza* este cel mai important dintre zaharuri, în special pentru fiziologia vegetală și animală.

În stare liberă, D-glucoza se găsește în fructe, de exemplu în struguri, și în flori, alături de D-fructoză și de zaharoză (mierea, pe care albinele o culeg din nectarul florilor, este un amestec echimolecular de D-glucoză și D-fructoză). D-Glucoza se găsește, combinată cu ea însăși sau cu alte monozaharide, în dizaharidele: maltoza lactoza, zaharoza, celobioza și în poliza-

haridele cele mai importante: amidonul și celuloza. Apoi D-glucoza mai apare în nenumărate glicozide. Din toate aceste combinații, D-glucoza se obține prin hidroliză cu acizi sau cu enzime.

În regnul animal D-glucoza joacă un rol însemnat. Ea se găsește în sînge, în concentrație constantă de 0,1%. Scăderea concentrației sub această limită duce la tulburări grave (v. mai departe, „Glicogenul"). În boala numită diabet apare D-glucoză în concentrație mărită în sînge și în urină.

D-Glucoza se prepară industrial din amidon prin hidroliză cu acid clorhidric diluat, în autoclave, la două at. Produsele comerciale sînt: sirop de glucoză de concentrație 32—40%, glucoză solidă de puritatea 65—70% și glucoză cristalizată de 99%. La concentrație dublă, glucoza are un gust cam tot atît de dulce ca zaharoza.

D-Glucoza cristalizată din apă este forma α. După condițiile în care se face recristalizarea, D-glucoza se poate obține cu o moleculă de apă de cristalizare (p.t. 83°) sau anhidră (p.t. 146°). Prin recristalizare din acid acetic diluat se obține β-glucoza cristalizată (p.t. 150°). Aceasta nu este stabilă, căci urmele de apă o transformă repede în α-glucoză. În soluție se stabilește un echilibru (v. „Mutarotația").

Prin oxidarea D-glucozei se obțin acizii D-gluconic și D-zaharic. Prin reducerea ei, cu amalgam de sodiu, de aluminiu sau cu hidrogen activat catalitic, se formează alcoolul hexahidroxilic, *D-sorbitolul* (v. formula p. 267).

O deosebită importanță pentru fiziologia animală și vegetală au esterii glucozei cu acidul fosforic (p. 251).

D(+)-*Manoza* (p.t. 132°) nu se întîlnește liberă în natură. În schimb sînt frecvente polizaharidele ei, *mananii*. Unul dintre aceștia, fildeșul vegetal din nuca de fildeș, fructul unui palmier sud-american *(Phytelepas macrocarpa)* este cel mai bun material pentru obținerea D-manozei, prin hidroliză cu acizi; din siropul rezultat, D-manoza nu cristalizează decît greu, de obicei numai după însămînțare.

D-Manoza se transformă prin reducere în D-*manitol* și se formează din acest hexitol prin oxidare. Oxidarea D-manozei duce la acidul D-manonic și la acidul D-manozaharic.

D(+)-*Galactoza* (p.t. 167°) nu se găsește liberă decît rar, dar este adesea întîlnită în dizaharide (lactoză), trizaharide (rafinoză), tetrazaharide (stahioză) și în polizaharide (galactanii și galactoarabanii din gume, de ex. din guma arabică) (v. p. 322). De asemenea se găsește în glicozide (galactozide) și în fosfatidele din creier (v. „Sfingomieline"). D-Galactoza se obține, alături de D-glucoză, prin hidroliza lactozei. Țesutul glandei mamare transformă *in vitro* D-glucoza în D-galactoză.

D-Galactoza cristalizată este forma piranozică; în soluție se stabilește un echilibru cu formele furanozice. În oligozaharide și în polizaharide D-galactoza își păstrează forma piranozică. Prin reducere cu amalgam de sodiu sau de aluminiu, D-galactoza trece în alcoolul hexahidroxilic optic inactiv, *dulcitolul*, o substanță care se întîlnește și în natură, în vegetale. Prin oxidare se formează acidul galactonic, monocarboxilic și acidul mucic, dicarboxilic, optic inactiv.

L(−)-*Galactoza* este unul din puținele zaharuri din seria L găsit în natură, ca polizaharidă, în mucilagiul din sămînța de in, în galactogenul din melc, în agar-agar și în alte polizaharide izolate din alge marine. Prin hidroliza acestora se formează, în majoritatea cazurilor, și D-galactoză, care se îndepărtează prin fermentare cu drojdie, fiind singura atacată de aceasta.

D(−)-*Fructoza* (p.t. 102—104°), o cetoză (v. formula p. 239) este mult răspîndită în vegetale, atît liberă (alături de D-glucoză, în fructele dulci și în miere) sau combinată, în dizaharide (zaharoză), trizaharide (gentianoză), tetrazaharide (stahioză) și polizaharide (fructozani, levani). Se prepară cel mai bine prin hidroliza unei polizaharide, inulina, dar cristalizează greu din cauza marei ei solubilități.

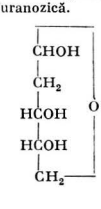
D-Fructoza se caracterizează prin rotația ei puternică spre stînga, de unde se trage și numele vechi de levuloză (format prin contrast cu numele vechi al glucozei: dextroză). (Mutarotația: inițial $[\alpha]_D^{20} = -133°$; la echilibru −92°.) D-Fructoza este cel mai dulce dintre toate zaharurile. În stare liberă D-fructoza este o piranoză; în oligozaharide și în polizaharide apare numai în formă furanozică.

Prin hidrogenarea D-fructozei cu amalgam de sodiu se obțin cei doi hexitoli stereoizomeri, D-manitolul și D-sorbitolul, care se deosebesc prin configurația unui atom de carbon (v. p. 267).

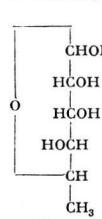
Heptoze. În natură nu au fost găsite aldo-heptoze, dar au fost sintetizate mai multe asemenea monozaharide, pornindu-se de la aldo-hexoze, prin reacția de lungire a catenei (p. 238). Există însă două ceto-heptoze, D-manoheptuloza, în fructul arborelui african avocado și D-sedoheptuloza, într-o plantă cultivată ca ornament *(Sedum spectabile)* și în primule. Formulele acestor cetoze se pot ușor construi, știind că cei patru atomi de carbon asimetrici, în D-manoheptuloză, au aceleași configurații ca în D-manoză, iar în D-sedoheptuloză ca în D-altroză (v. formulele p. 211). (Despre rolul jucat de D-sedoheptuloză în asimilația bioxidului de carbon, în plantele verzi, v. p. 265.)

Desoxi-zaharuri. Sub acest nume se cuprind unii derivați ai monozaharidelor în care o grupă hidroxil alcoolică este înlocuită cu hidrogen. Cîțiva reprezentanți ai acestei clase se găsesc în natură.

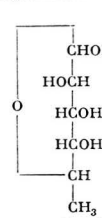
2-*Desoxi*-D-*riboza*, 2-ribodesoza sau timinoza este, ca și D-riboza (p. 246), o componentă esențială a acizilor nucleici și ca atare este mult răspîndită (v. „Acizii nucleici"). În acizii nucleici apare în formă furanozică.



2-Desoxi-D-riboză



L-Ramnoză
(6-Desoxi-L-manoză)



L-Fucoză
(6-Desoxi-L-galactoză)

Digitoxoza (2,6-didesoxi-D-aloza) și derivatul metilat (CH_3O—) în poziția 3, *cimaroza*, sînt componentele zaharice ale glicozidelor cardiace (v. cap. „Steroidele").

În polizaharide și în glicozide se întîlnesc frecvent unele 6-desoxi-hexoze, numite de obicei *metilpentoze*. Vom menționa L-*ramnoza*, găsită în multe glicozide (antociani, saponine) și L-*fucoza*, o componentă a polizaharidelor grupelor sanguine, a pereților celulari din diferite alge marine și a gumei tragant. A fost găsită și D-*fucoza*, în două glicozide: convulvulina și jalopina.

Metilpentozele, încălzite cu acizi, dau 5-metilfurfurol.

Transformări biochimice ale monozaharidelor. În organismele vii se petrec numeroase și variate reacții chimice, care alcătuiesc laolaltă ceea ce se numește *metabolismul* lor. Se disting reacții în care substanțe cu structură relativ complicată cum sînt hidrații de carbon, proteinele și grăsimile (adică principalele componente ale alimentelor) sînt transformate în substanțe mai simple *(procese catabolice)* și reacții în care se sintetizează substanțe cu structuri complicate, pornind de la molecule mai simple *(procese anabolice)*.

Procesele catabolice sînt, în general, însoțite de o liberare de energie. Aceasta se risipește sub formă de căldură, iar în parte este folosită de organismul respectiv pentru îndeplinirea funcțiunilor sale vitale ca: locomoție, creștere, reproducere etc. Procesele anabolice sînt consumatoare de energie. Plantele verzi și unele bacterii au facultatea de a folosi energia solară pentru a sintetiza hidrați de carbon, proteine și grăsimi, pornind de la bioxid de carbon, apă și cîteva săruri minerale simple. Organismele care nu dispun de această resursă a fotosintezei, de exemplu animalele, au totuși posibilitatea de a efectua sinteze dintre cele mai complicate. Aceste procese sintetice folosesc ca materie primă unii produși sau intermediari ai reacțiilor de degradare și utilizează energia liberată în aceste reacții. Între procesele catabolice și anabolice există deci corelații strînse.

Este rolul biochimiei de a cerceta transformările chimice complicate din celulele vii, în ansamblul lor. Chimia organică este interesată mai mult în cunoașterea substanțelor ce apar în celulele vii. În cele ce urmează vom rezuma rezultatele remarcabile ale cercetării biochimice din ultimul timp, fără a ne opri asupra metodelor de cercetare care au condus la aceste rezultate.

Transformările atît catabolice cît și anabolice ale hidraților de carbon se află în centrul activității chimice din celulele vii. Sintezele și degradările proteinelor și ale grăsimilor sînt, într-o mare măsură, dependente de metabolismul hidraților de carbon.

Transformările hidraților de carbon pot avea loc în două moduri diferite: fără intervenția oxigenului *(procese anaerobe)* și cu intervenția acestui element *(procese aerobe)*. Cu excepția cîtorva bacterii strict anaerobe (pentru care oxigenul este otrăvitor), majoritatea microorganismelor pot trăi atît în condiții aerobe, oxidînd complet substanțele alimentare, cît și în condiții anaerobe, în care caz se produc degradări mai puțin avansate ale acestor substanțe (viețuitoare facultativ anaerobe). Un exemplu mult studiat al unui proces chimic anaerob este fermentația alcoolică.

Animalele nu pot trăi decît în condiții aerobe. Unele țesuturi animale pot viețui însă și în condiții anaerobe trecătoare. Asemenea condiții sînt realizate de ex. în mușchi, atunci cînd, în urma unui exercițiu intens, consu-

mul de oxigen depășește aportul normal pe calea circulației sanguine. Procesele anaerobe din mușchi pot fi studiate experimental, izolînd mușchiul și provocînd contracțiile sale în afara organismului sau mărunțindu-l și studiind acțiunea terciului sau feliilor obținute asupra diferitelor substraturi. Studii similare s-au făcut și cu țesuturi din alte organe (ficat, creier etc.). S-a ajuns astfel la concluzia că degradarea anaerobă a hidraților de carbon decurge după mecanisme mult asemănătoare, deși nu absolut identice, în celulele drojdiilor care produc fermentație alcoolică, în țesuturile animale și chiar în plantele superioare. Mulți intermediari decelați întîi în lichide în curs de fermentație au fost descoperiți apoi în mușchi și invers. Vom descrie de aceea două procese anaerobe tipice, fermentația alcoolică și glicoliza din mușchi (conform schemelor dezvoltate de Embden și Meyerhof). În continuare vom descrie degradarea aerobă a hidraților de carbon, în țesuturile care respiră.

Fermentația alcoolică. 1. În acest proces, de o mare importanță tehnică, o moleculă dintr-o hexoză, capabilă să fermenteze (v. p. 246), dizolvată în apă, suferă o descompunere în bioxid de carbon și alcool etilic, conform ecuației descoperite de Gay-Lussac:

$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2\,C_2H_5OH + 2\,CO_2$$

Ca produși secundari apar, în cantitate mică, glicerină și acetaldehidă. După cum se vede, transformarea aceasta a hexozelor se face fără intervenția apei, a oxigenului sau a altei substanțe străine.

2. Pasteur a observat, în 1857, că fermentația este provocată de organismele microscopice din drojdie *(Saccharomyces cerevisiae)*, mult răspîndite în natură, și că o soluție de zahăr, sterilizată prin încălzire, poate fi păstrată indefinit fără să fermenteze, dacă este izolată de atmosferă printr-un dop de vată sterilă. După teoria inițială a lui Pasteur, fermentația ar fi un proces legat de funcțiunea vitală a celulelor de drojdie. Liebig admitea, dimpotrivă, că fermentația se datorește unei descompuneri a proteinelor din celulele drojdiei, care ar induce descompunerea simultană a zaharurilor.

Prin experiențele sale fundamentale, E. Buchner a lămurit (1897) aceste probleme. Dacă se sfărîmă celulele drojdiei de bere, prin frecare cu nisip fin de cuarț, și se stoarce masa aceasta, se obține un suc care nu mai conține celule de drojdie, și care este totuși capabil să fermenteze zaharurile. Chiar sucul din drojdie, omorît în prealabil cu substanțe antiseptice, produce fermentație. Fermentația alcoolică nu necesită deci un „ferment format", adică o ființă vie, ci este produsă de o substanță conținută în drojdie, adică un „ferment neformat" sau o *enzimă*. Buchner a numit enzima din drojdie, producătoare a fermentației, zimază. Mai tîrziu s-a stabilit că zimaza nu este o enzimă unitară, ci un amestec al mai multor enzime, fiecare din ele catalizînd una dintre reacțiile a căror succesiune constituie fermentația.

3. Multe enzime (dar nu toate; v. cap. „Enzime și reacții enzimatice") au nevoie, pentru desfășurarea activității lor catalitice, de anumite substanțe auxiliare. Într-o experiență celebră (A. Harden și W. J. Young, 1904),

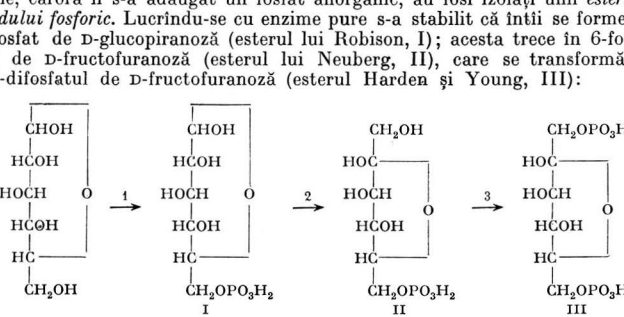
sucul drojdiei de bere, obținut în modul arătat mai sus, a fost dializat printr-o membrană de gelatină și astfel separat într-un filtrat și un lichid rezidual. Fiecare din aceste soluții nu produce, separat, fermentația glucozei, dar amestecate, ele își recapătă activitatea inițială. Filtratul poate fi fiert fără a se inactiva; lichidul rezidual însă nu suportă încălzirea. S-a dedus de aici că filtratul conține o substanță cu molecule mici, dializabile și termostabile, iar lichidul rezidual o substanță macromoleculară, sensibilă la căldură. Componentele macromoleculare, enzimele propriu-zise, sînt proteine și ca atare suferă denaturare la încălzire. Substanțele termostabile, dializabile, ce constituie complementul activ al enzimelor, au fost anumite *coenzime*. Multe coenzime, între care și acelea ce iau parte la fermentația alcoolică, au fost izolate și structura lor a fost stabilită prin sinteză.

Coenzimele participă la reacție ca acceptori sau donori de atomi sau grupe. Ele nu prezintă specificitate, în timp ce enzimele cu care colaborează sînt de obicei strict specifice față de substraturile lor. Așa de exemplu, coenzima numită *codehidrază I* provoacă dehidrogenarea etanolului, a acizilor lactic, β-hidroxibutiric și malic, a glucozei, a acidului L-glutamic, precum și a altor alcooli, aldehide sau amine, dar în fiecare din aceste reacții este necesară prezența unei enzime specific adaptată substratului; acestea se numesc: *dehidrogenaza alcoolului*, *dehidrogenaza lactică*, *dehidrogenaza malică* etc.

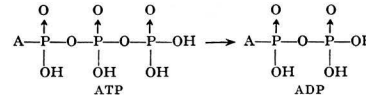
Atît enzimele cît și coenzimele sînt conținute în concentrații mici în celulele vii și în sucurile extrase din acestea, dar ele se regenerează necontenit. Majoritatea enzimelor implicate în fermentația alcoolică au fost izolate în stare pură și multe în stare cristalizată.

4. Vom descrie acum principalele reacții ce au loc în cursul fermentației alcoolice, după lucrările lui Embden, Neuberg, Meyerhof, Parnas, Needham, ale soților Cori și ale altora. Lucrări similare au fost efectuate paralel și în domeniul mult asemănător al glicolizei din mușchi, rezultatele ambelor cercetări completîndu-se reciproc.

a. Formarea monozaharidelor fosforilate. Din soluții de glucoză în fermentație, cărora li s-a adăugat un fosfat anorganic, au fosi izolați unii *esteri ai acidului fosforic*. Lucrîndu-se cu enzime pure s-a stabilit că întîi se formează 6-fosfat de D-glucopiranoză (esterul lui Robison, I); acesta trece în 6-fosfatul de D-fructofuranoză (esterul lui Neuberg, II), care se transformă în 1,6-difosfatul de D-fructofuranoză (esterul Harden și Young, III):

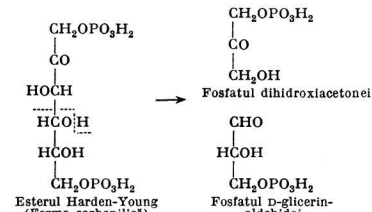


În reacția 1, funcția de coenzimă este îndeplinită de *acidul adenosin-trifosforic* (simbol ATP), care poate fi reprezentat prin următoarea formulă simplificată (în care A este restul de adenosină; v. acolo):

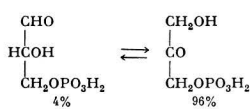


În reacția 1 se produce transferul unui rest de fosfat de la acidul adenosin-trifosforic la D-glucoză și ia naștere acidul adenosin-difosforic (ADP). Reacția aceasta este catalizată de enzima *hexokinază*. Reacția 2 este catalizată de *oxo-izomerază*. În reacția 3 are loc transferul unui rest de fosfat, de la o a doua moleculă de ATP la compusul II, sub acțiunea enzimei *fosfohexokinază*.

b. Decondensarea aldolică. 1,6-Difosfatul de fructofuranoză este punctul de plecare al fermentației propriu-zise. Această substanță suferă, sub acțiunea enzimei *aldolază*, o rupere a moleculei prin care se formează esterii fosforici ai celor două trioze: *fosfatul* D-*gliceralnaldehidei* și *fosfatul dihidroxiacetonei:*



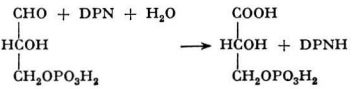
Pentru continuarea procesului este important numai fosfatul glicerinaldehidei. Izomerul lui, fosfatul dihidroxiacetonei, nu este însă pierdut căci în soluție există o enzimă, *izomeraza fosfaților de trioze*, care produce o epimerizare:



Amîndouă aceste substanțe pot fi izolate, cînd se lucrează în anumite condiții.

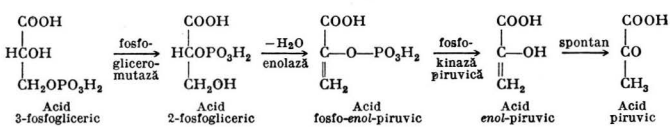
c. Formarea acidului D-*fosfogliceric.* În stadiul următor al fermentației, fosfatul glicerinaldehidei este oxidat la *acidul* D-3-*fosfogliceric.* Reacția

aceasta este catalizată de *dehidrogenaza fosfatului de trioză*, o enzimă care necesită *codehidrază I*. Această coenzimă extrage doi atomi de hidrogen din aldehidă și trece în *hidrocodehidrază I*[1]:



Mersul mai complicat al acestui proces este descris mai departe (p. 255).

d. Formarea acidului piruvic. În continuare acidul 3-fosfogliceric suferă o serie de transformări, trecînd în acid piruvic:



Stadiul penultim al acestui proces, defosforilarea acidului fosfo-*enol*-piruvic, are loc prin intervenția (alături de fosfokinaza piruvică) a acidului adenosin-difosforic, care trece în acid adenosin-trifosforic. Se regenerează astfel cele două molecule de ATP consumate la sinteza esterului Harden-Young.

e. Formarea etanolului. În toate succesiunea de reacții de pînă acum, *acidul piruvic* este cel dintîi intermediar nefosforilat. Acest compus suferă o decarboxilare sub influența enzimei *carboxilază*, care acționează în prezența *cocarboxilazei* (un pirofosfat al vitaminei B_1 sau tiamina; v. acolo), transformîndu-se în *acetaldehidă:*

$$CH_3—CO—COOH \longrightarrow CH_3—CHO + CO_2$$

Bioxidul de carbon se degajă liber în fermentația alcoolică, iar acetaldehida este hidrogenată la alcool prin hidrogen cedat de hidrocodehidrază I, care lucrează în colaborare cu *dehidrogenaza alcoolului:*

$$CH_3—CHO + DPNH \rightleftarrows CH_3—CH_2OH + DPN$$

În această reacție se regenerează deci codehidraza I în stare oxidată, așa cum ea este necesară unei faze anterioare a procesului.

[1] Codehidraza I este o difosfopiridin-dinucleotidă (v. acolo) și se notează de obicei cu simbolul DPN, iar forma hidrogenată cu DPNH. Despre modul cum este fixat hidrogenul de codehidrază și apoi cedat unor acceptori potriviți, v. cap. „Acizi nucleici. Coenzime nucleotidice".

f. Procese colaterale și produși secundari. Alături de etanol se formează întotdeauna, în fermentația alcoolică, mici cantități (2—3%) de glicerină. Acestea iau naștere mai ales la începutul procesului, cînd nu există încă acetaldehidă în concentrație suficientă pentru a accepta tot hidrogenul hidrocodehidrazei. În acest stadiu funcționează ca acceptor de hidrogen fosfatul dihidroxiacetonei, care trece astfel în *acid glicerinfosforic* și apoi în glicerină:

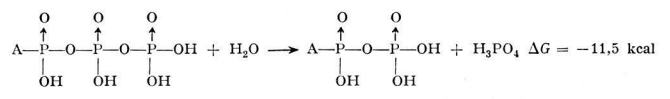
$$CH_2OH—CO—CH_2—O—PO_3H_2 \xrightarrow{DPNH} CH_2OH—CHOH—CH_2—O—PO_3H_2$$
$$\longrightarrow CH_2OH—CHOH—CH_2OH$$

Dacă se adaugă sulfit de sodiu în soluția de zahăr supusă fermentației, acetaldehida este blocată sub formă de combinație bisulfitică și întregul proces final al fermentației este dirijat în sensul ecuației de mai sus. În aceste condiții nu se mai formează deci alcool, ci dintr-un mol de glucoză iau naștere un mol de glicerină, un mol de CO_2 și un mol acetaldehidă (sub formă de combinație bisulfitică).

g. Bilanțul materialelor și al energiei. Conform reacțiilor de mai sus, dintr-o moleculă de glucoză se formează două molecule de etanol și două molecule de bioxid de carbon. Aproximativ 96% din glucoza fermentată reacționează după această schemă.

Deosebit de important este bilanțul resturilor de fosfat. După cum s-a arătat, 1,6-difosfatul de fructoză se formează prin contribuția succesivă a două molecule de acid adenosin-trifosforic, care cedează fiecare cîte un rest de fosfat moleculei de hexoză (o esterificare directă a acesteia cu ioni de fosfat anorganic nefiind posibilă).

Acidul adenosin-trifosforic poate transfera altor molecule resturi de fosfat, datorită caracterului energetic cu totul deosebit al legăturii dintre grupa PO_3H_2 marginală și restul moleculei. Entalpia liberă de reacție, la hidroliza acidului adenosin-trifosforic, are o valoare negativă excepțional de mare:

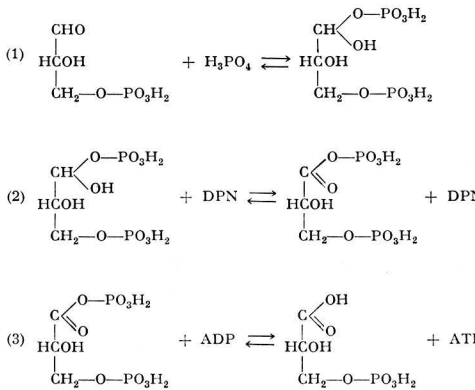


Reacțiile de hidroliză ale altor esteri de acid fosforic decurg cu degajare de energie mult mai mică, de exemplu hidroliza 1-fosfatului de glicerină —2,2 kcal, a 6-fosfatului de D-glucoză —3,0 kcal, a 6-fosfatului de fructoză — 3,5 kcal, a 1-fosfatului de D-glucoză —4,7 kcal etc. Se disting astfel *legături de fosfat bogate în energie* și *legături de fosfat sărace în energie*.

Acidul adenosin-trifosforic joacă un rol esențial în schimbările energetice din toate țesuturile vii. Sintezele fosfaților ce apar ca intermediari în fermentații sînt reacții consumatoare de entalpie liberă (*reacții endoergice*; $\Delta G > 0$); ele sînt posibile grație energiei ce se liberează la desfacerea legăturii bogate în energie a acidului adenosin-trifosforic. Astfel la formarea 6-fosfatului de D-glucoză prin transferul unui rest de fosfat de la ATP se consumă, după cum s-a arătat mai sus, 3 kcal, dar se liberează 11,5 kcal; reacția este deci *exoergică*, în ansamblul ei, cu diferența de 8,5 kcal, care se disipează sub formă de căldură.

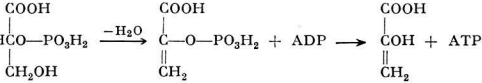
Cunoscîndu-se rolul esențial al acidului adenosin-trifosforic, se pune firește întrebarea de unde provine ATP, care este necesar în cantități mari, dar este conținut în celulele drojdiei numai în concentrație mică. Este evident că ATP se regenerează necontenit. Problema s-a lămurit prin cercetarea detaliată a uneia din reacțiile intermediare, anume a oxidării fosfatului de glicerinaldehidă, la acidul fosfogliceric. Reacția aceasta decurge în realitate în trei stadii

consecutive, dintre care primul constă în adiția unui rest de fosfat anorganic la grupa aldehidică:



În cel de-al doilea stadiu (reacția puternic exoergică de transfer de hidrogen de la substrat la codehidrază), o parte din energia degajată rămîne înmagazinată în molecula acidului 1,3-difosfogliceric, sub forma unei legături de fosfat foarte bogată în energie ($\Delta G = -16{,}2$ kcal) Prin aceasta devine posibil transferul restului de fosfat, în stadiul al treilea al reacției, și regenerarea unei molecule de ATP.

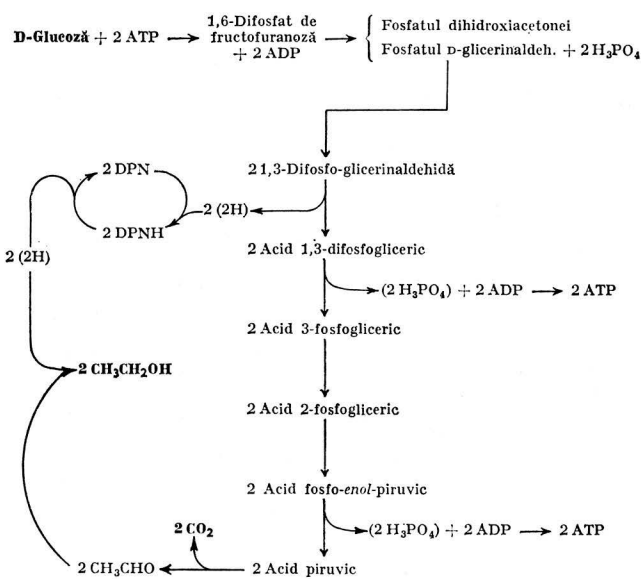
O a doua legătură de fosfat, bogată în energie, se creează la deshidratarea acidului 2-fosfogliceric, sub influența enolazei. Energia acestei reacții rămîne în parte înmagazinată în acidul fosfo-*enol*-piruvic (−15,9 kcal). Energia acestei legături este suficientă pentru ca, la trecerea acidului fosfo-*enol*-piruvic, în acid piruvic, restul de fosfat să poată fi transferat unei molecule de acid adenosin-difosforic:



Făcînd bilanțul, constatăm că la fermentația alcoolică a unui mol de glucoză se consumă doi moli, dar se sintetizează patru moli de ATP. Excedentul de doi moli ATP rămîn la dispoziția celulelor drojdiei pentru îndeplinirea funcțiunilor lor vitale: sinteze de alte substanțe prin reacții endoergice, creștere, înmulțire etc. Acești doi moli de ATP conțin înmagazinată o energie de 23 kcal, utilizabilă în procese consumatoare de entalpie liberă.

În schema rezumativă de mai jos se pot urmări principalele transformări ale substratului și ale coenzimelor, în cursul fermentației alcoolice:

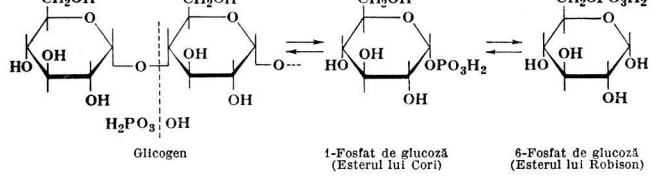
Fermentația alcoolică



Degradarea anaerobă a hidraților de carbon („glicoliza") în mușchi și în alte țesuturi. 1. Procesul acesta se deosebește de fermentația alcoolică, în primul rînd prin faptul că mușchiul și celelalte țesuturi animale nu pot utiliza direct glucoză (sau alte monozaharide) în metabolismul lor, ci numai o polizaharidă a glucozei, *glicogenul* (v. acolo).

2. Glicoliza din mușchi începe prin detașarea unui rest de glucoză de la o margine a macromoleculei de glicogen sub acțiunea *fosforilazei din mușchi*

și a fosfatului anorganic. Restul de glucoză este astfel transformat în 1-*fosfat de glucoză* (esterul lui Cori):



Sub acțiunea unei enzime, *fosfo-glucomutaza*, 1-fosfatul este apoi izomerizat în 6-*fosfat de glucoză*, care suferă în continuare aceleași transformări ca în fermentația alcoolică dînd pînă la urmă acid piruvic. Aici drumurile se despart, fiindcă țesuturile animale nu conțin carboxilază. Țesuturile animale conțin însă cocarboxilază, care reacționează cu acidul piruvic în colaborare cu alte enzime; reacția se continuă deci în mod diferit de aceea provocată de enzimele din drojdie (v. mai departe p. 258). Cum nu se formează acetaldehidă, rolul de acceptor pentru hidrogenul hidrocodehidrazei îl poate prelua acidul piruvic, care este transformat în acid lactic:

$$CH_3—CO—COOH + DPNH \underset{\text{lactică}}{\overset{\text{dehidrogenază}}{\rightleftharpoons}} CH_3—CHOH—COOH + DPN$$

Acidul lactic „din mușchi", care se formează astfel, este *acidul* L(+)-*lactic* (v. p. 107).

3. Bilanțul general al procesului poate fi astfel redat: dintr-un rest de glucoză, desprins de la marginea macromoleculei de glicogen, se formează două molecule de acid lactic (v. și p. 106):

$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2\ CH_3—CHOH—COOH$$

Codehidraza I este succesiv redusă și apoi oxidată, la fel ca în fermentație.

Se sintetizează în total patru molecule de ATP, ca în fermentație, dar se consumă numai una (fiindcă formarea 1-fosfatului de glucoză, pornind de la glicogenul, bogat în energie, utilizează acid fosforic anorganic); cîștigul net, la trecerea unui rest de glucoză în două molecule de acid lactic, este deci de trei molecule ATP. În aceste trei molecule de ATP, rămîne înmagazinată o energie de 34,5 kcal, care servește organismului pentru funcțiunile sale vitale, între altele pentru producere de lucru muscular (despre acest proces, v. „Acidul adenosintrifosforic").

4. Acidul lactic, format în mușchii mamiferelor, este transportat pe calea sîngelui în ficat, unde este retransformat în glicogen, prin parcurgerea tuturor reacțiilor glicolizei în sens invers și firește cu un consum corespunzător de ATP (Cori). La broască această *resinteză a glicogenului* se produce chiar în mușchi și anume circa 20% din acidul lactic se oxidează complet la CO_2 și H_2O, furnizînd energia necesară pentru resinteza glicogenului din restul de circa 80% (Meyerhof). Important este faptul că toate reacțiile glicolizei sînt reversibile, dar resinteza endoergică necesită un consum de ATP, care trebuie furnizat de procese exoergice.

Degradarea oxidativă a hidraților de carbon. 1. S-a arătat mai sus că glicoliza din mușchi și din alte țesuturi animale urmează un drum similar cu al fermentației alcoolice, pînă la stadiul acidului piruvic. În absența oxigenului, acidul piruvic, singurul acceptor posibil pentru hidrogenul hidrocodehidrazei I, trece în acid lactic regenerîndu-se codehidraza I. Modul acesta de reacție constituie însă numai o resursă excepțională a organismului atunci cînd, în urma unui efort prelungit, mușchiul nu mai este alimentat cu oxigen suficient, dar mai dispune de rezerve de glicogen. În prezența oxigenului, hidrocodehidraza I (DPNH) transferă hidrogenul său oxigenului, servindu-se pentru aceasta de sistemul enzimelor și coenzimelor de respirație: diaforază, citocrom și citocrom-oxidază (despre mecanismul oxidării hidrogenului v. cap. „Enzime și reacții enzimatice"). În prezența oxigenului, acidul piruvic este oxidat complet la CO_2 și H_2O. Acest proces este mai avantajos, din punct de vedere energetic, decît formarea de acid lactic.

2. O reacție biologică, frecventă, a acidului piruvic este *decarboxilarea oxidativă* (pe care o dau și alți α-ceto-acizi):

$$CH_3—CO—COOH + 1/2\,O_2 \longrightarrow CH_3—COOH + CO_2$$

Întocmai ca și decarboxilarea simplă (anaerobă; v. p. 253), această reacție necesită cocarboxilază (pirofosfat de tiamină sau vitamină B_1), dar în colaborare cu altă enzimă, *oxidaza piruvică*. Pe de altă parte, decarboxilarea oxidativă mai necesită un întreg sistem de alte coenzime și enzime, așa că formularea de mai sus redă numai stoechiometria reacției.

Decarboxilarea oxidativă are loc numai dacă este de față *coenzima acetilării*, numită *coenzima A*, codehidraza I și hidroderivatul ei (DPN-DPNH), sistemul acizilor adenosin-difosforic și -trifosforic (ADP-ATP) și fosfat anorganic.

O formulare mai completă a reacției de decarboxilare oxidativă a acidului piruvic este:

$$CH_3COCOOH + DPN + H_3PO_4 + ADP \longrightarrow CH_3COOH + CO_2 + DPNH + ATP \qquad (1)$$

Mai în amănunt, reacția se petrece astfel. Coenzima A, care conține o grupă SH (simbol CoA—SH), este coenzima unui mare număr de reacții la care participă grupe acetil. Coenzima A intervine de exemplu în sintezele și degradările biochimice ale grăsimilor (v. vol. I; v. și vol. II, „Coenzima A"). Un intermediar esențial în decarboxilarea oxidativă este *acetil-coenzima A*, care conține o grupă acetil legată de sulf (simbol CoA—S—$OCCH_3$). Coenzima A nu reacționează direct cu ionul acetat, fiindcă grupa acetil este legată în acetil-coenzima A printr-o legătură bogată în energie. Coenzima A se combină însă cu ionul acetat în prezență de acid adenosin-trifosforic. Procesul decurge în două etape:

$$CoA—SH + ATP \longrightarrow CoA—S—PO_3H_2 + ADP$$

$$CoA—S—PO_3H_2 + CH_3COOH \longrightarrow CoA—S—OCCH_3 + H_3PO_4$$

Acetil-coenzima A se formează și din acid piruvic, la decarboxilarea acestuia în țesuturile animale. În acest caz nu este nevoie de ATP, dar la reacție participă codehidraza I:

$$CH_3COCOOH + CoA—SH + DPN \longrightarrow CoA—S—OCCH_3 + CO_2 + DPNH \qquad (2)$$

Acetil-coenzima A formată astfel pune în libertate acetat, folosind totodată energia înmagazinată în legătura ei pentru a sintetiza acid adenosin-trifosforic:

$$CoA—S—OCCH_3 + H_3PO_4 \rightleftharpoons CH_3COOH + CoA—S—PO_3H_2 \quad (3)$$

$$CoA—S—PO_3H_2 + ADP \rightleftharpoons CoA—SH + ATP \quad (4)$$

Însumînd ecuațiile 2, 3 și 4, obținem ecuația globală 1. Decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic este deci un proces complex, în care se cîștigă energie sub formă de ATP și DPNH.

3. O a doua reacție esențială a acidului piruvic în țesuturile vii este *reacția de carboxilare*, ducînd la acidul oxalilacetic (v. p. 80):

$$HOOC—CO—CH_3 + CO_2 \longrightarrow HOOC—CO—CH_2—COOH$$

Producerea acestei reacții în bacterii și în ficatul mamiferelor a fost dovedită prin folosirea de $^{14}CO_2$.

4. *Ciclul acidului citric.* Între acidul oxalilacetic și acetil-coenzima A are loc o reacție de condensare la care participă grupa CH_3 a acetilului și în care se formează *acid citric*. Acesta suferă o succesiune de degradări cunoscute sub numele de *ciclul acidului citric* (Krebs) (v. schema p. 260).

Acizii citric, α-cetoglutaric, fumaric și malic sînt componente normale ale tuturor celulelor vii. Oxidarea finală a hidraților de carbon, în toate celulele vii, decurge prin acest mecanism, care este, prin urmare, un proces de mare importanță biologică și de răspîndire universală. Din schema alăturată se vede că unii din intermediarii ciclului lui Krebs sînt transformabili în grăsimi și în amino-acizi sau se formează din amino-acizi naturali, ca alanina, acidul asparagic și acidul glutamic (v. cap. „Amino-acizi").

Din schemă se mai vede că în succesiunea de reacții care începe cu acidul citric și se termină cu acidul oxalilacetic, se elimină $2\,CO_2$ și $8\,H$; totodată se consumă $2\,H_2O$. Reacția globală a ciclului este deci:

$$CH_3COOH + 2\,H_2O \longrightarrow 2\,CO_2 + 8\,H$$

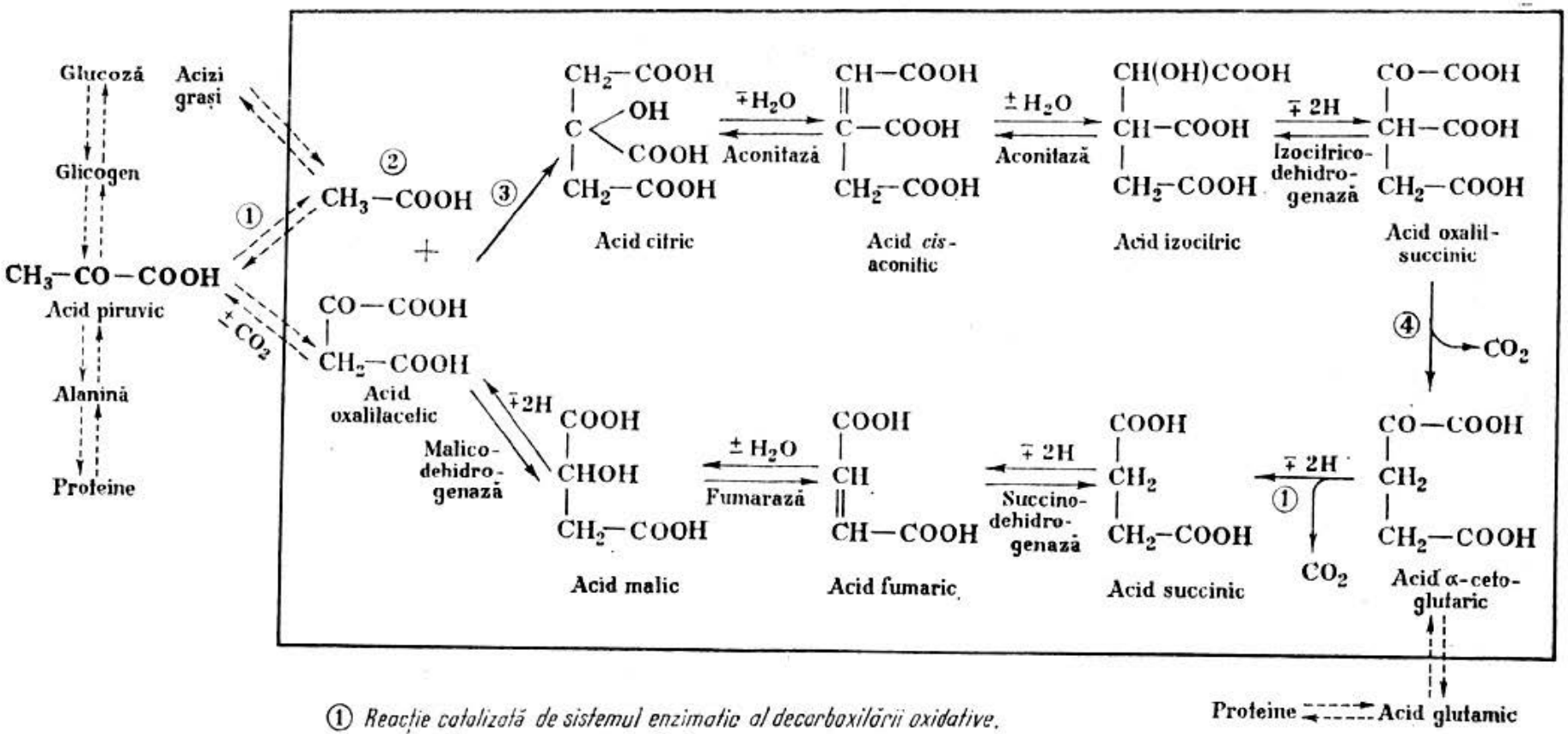
5. Bioxidul de carbon astfel format este cel ce apare în respirație (alături de cel provenit din acidul piruvic prin decarboxilare oxidativă).

Cei opt atomi de hidrogen sînt fixați de codehidraza I și cedați apoi de aceasta sistemului enzimatic al respirației, compus din diaforază, citocrom și citocrom-oxidază (v. cap. „Enzime și reacții enzimatice"). Transferul a doi atomi de hidrogen, către $1/2\ O_2$, prin intermediul acestui sistem enzimatic, este însoțit de o liberare de circa 52 kcal. Această energie este suficientă pentru a sintetiza patru legături de fosfat bogate în energie (de cîte 11,5 kcal). În ciclul acidului citric, cuplat cu oxidarea hidrogenului degajat, se produc deci 16 legături bogate în energie, după cum se constată și din examinarea separată a diferitelor stadii ale procesului. Cum dintr-o moleculă de glucoză rezultă două molecule de acid piruvic, urmează că ciclul acidului citric (începînd de la acidul piruvic) dă naștere la 32 legături bogate în energie. Pe de altă parte, prima fază a procesului, în condiții oxidative:

$$C_6H_{12}O_6 + O_2 \longrightarrow 2\,CH_3—CO—COOH + 2\,H_2O$$

mai dă alte opt legături bogate în energie. Întregul proces de oxidare a unei molecule de glucoză (sub formă de glicogen) dă deci naștere la 40 legături bogate în energie, cu un conținut de

Ciclul acidului citric şi relaţiile cu metabolismele grăsimilor şi proteinelor



① *Reacţie catalizată de sistemul enzimatic al decarboxilării oxidative.*
② *Sub formă de acetil-coenzimă A.*
③ *Reacţie catalizată de „enzima de condensare".*
④ *Reacţie catalizată de decarboxilaza oxalo-succinică, în prezenţă de ioni Mn^{2+}.*

460 kcal, utilizabile pentru sinteze. În procesul oxidativ se produce deci incomparabil mai multă energie decît în procesul anaerob.

Prin arderea completă a glucozei, în bomba calorimetrică, se degajă o căldură ($-\Delta H$) de 674 kcal/mol. Variația entropiei ($T\Delta S$ din ecuația: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) este de circa 12 kcal, așa că descreșterea totală a entalpiei libere ($-\Delta G$) este de 686 kcal. Dintre acestea se pot deci recupera, în oxidarea biochimică a glucozei, circa 67%, într-o formă utilizabilă pentru a produce un lucru mecanic sau sinteze chimice endoergice. Acest randament energetic întrece mult pe acela al celor mai bune motoare termice construite pînă astăzi. Funcția ciclului acidului citric este deci producția de energie, pe lîngă furnizarea de intermediari pentru sinteze de aminoacizi și de acizi grași.

Procese biochimice aplicate industrial. Multe microorganisme, cum sînt bacteriile de acid acetic și mucegaiurile (aspergilaceele și mucoraceele), produce degradări ale hidraților de carbon, printre care unele au importante aplicații tehnice. În toate aceste reacții, degradarea inițială a hexozei, pînă la acidul piruvic, decurge de obicei după aceeași schemă ca în fermentația alcoolică sau în mușchiul animalelor superioare; deosebirile apar în etapele ulterioare.

a. Fermentația butirică, produsă de Bacillus butylicus, în care zaharul este transformat în alcool *n*-butilic și acid *n*-butiric, alături de alcool etilic, acizii formic, acetic și lactic și CO_2. Un mecanism posibil al reacției este: hexoză → acid piruvic → acetaldehidă + CO_2 → aldol → aldehidă crotonică → aldehidă butirică → alcool butilic + acid butiric.

b. Fermentația acetonică-butirică, produsă de Clostridium acetobutylicum, care duce la un amestec echimolecular de alcool butilic și acetonă. Ambele aceste procedee se aplică industrial.

c. Fermentația citrică, produsă de citromicete, de penicilii și de aspergilacee (v. p. 113), decurge după schema indicată mai sus, prin condensarea acidului oxalilacetic cu acidul acetic sau cu acidul piruvic. Procesul se oprește însă la faza acidului citric, fără a continua pînă la acidul succinic.

d. Fermentația lactică (v. p. 106) decurge probabil după un mecanism analog celui descris mai sus pentru glicoliza din mușchi. Se formează însă acidul (±)-lactic și nu acidul L(+)-lactic, ca în mușchi.

e. Oxidări simple, fără ruperea catenei de carbon, produc multe bacterii. Vom menționa oxidarea alcoolului la *acid acetic*, peste faza acetaldehidei, cu Bacillus aceti, și oxidarea D-glucozei la *acidul D-gluconic*, cu Bacillus aceti, B. xilinum și cu mucegaiuri.

Prin diferite procese fermentative au mai fost obținuți următorii produși, dintre care unii pe scară industrială: acid propionic, acidul itaconic, acid α-cetoglutaric, acid 2-ceto-gluconic și 2,3-butanolonă împreună cu 2,3-butandiol (p. 202). Antibiotice importante, cum sînt penicilina, streptomicina, aureomicina etc., se obțin de asemenea prin procese biochimice, cu participarea unor microorganisme.

Sinteze totale (chimice) ale monozaharidelor. 1. Formaldehida în soluție apoasă tratată cu apă de var trece în zaharuri reducătoare dulci, necristalizabile, numite „formoză", „metoză" etc. (Butlerov, 1861; Loew, 1861). În aceste amestecuri complexe s-a putut dovedi prezența glicolaldehidei, a unor tetroze și a unor hexoze. Prima se formează printr-o reacție de tipul condensării benzoinice:

$$CH_2{=}O + CH_2{=}O \longrightarrow CH_2OH{-}CH{=}O$$

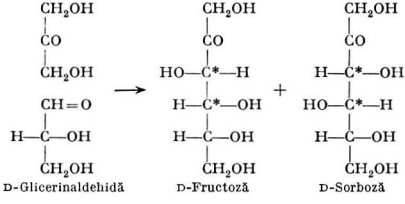
Tetrozele și hexozele (racemice) iau naștere probabil prin condensări aldolice ale glicolaldehidei:

$$CH_2OH{-}CHO + CH_2OH{-}CHO \longrightarrow CH_2OH{-}CHOH{-}CHOH{-}CHO$$

$$CH_2OH(CHOH)_2CHO + CH_2OH{-}CHO \longrightarrow CH_2OH(CHOH)_4CHO$$

Un amestec complex asemănător se obține prin condensarea glicerinaldehidei racemice cu hidroxid de calciu.

2. La autocondensarea D-glicerinaldehidei optic active pure, cu hidroxid de bariu, se produce întîi epimerizare în dihidroxiacetonă, apoi condensare de tip aldolic (H.O.L. Fischer, 1936):



În această reacție se creează doi atomi asimetrici noi (*) și deci ar putea rezulta patru izomeri sterici. În realitate se obțin numai D-fructoza și D-sorboza (în părți egale). În aceste monozaharide, grupele HO de la atomii asimetrici noi formați ocupă poziții *trans*, în ciclul monozaharidelor respective.

Fotosinteza hidraților de carbon în plante. Asimilația bioxidului de carbon de către plantele verzi, sub influența luminii, este singura reacție din natură în care iau naștere substanțe organice din material anorganic. Ea este prin urmare izvorul întregii materii organice de pe glob.

Produsul principal al fotosintezei este o polizaharidă compusă din D-glucoză, *amidonul*, dar s-a observat în frunzele verzi și formarea de grăsimi și de proteine. Aceste substanțe importante pentru fiziologia plantei provin din intermediari comuni, prin succesiuni complicate de reacții, în mare parte enzimatice.

Potrivit unei vechi teorii (A. Baeyer, 1870), produsul primar al asimilației bioxidului de carbon în plante ar fi formaldehida, prin a cărei polimerizare s-ar forma apoi glucoză și, din aceasta, amidon. În urma cercetărilor noi, se știe că formaldehida nu apare ca intermediar în fotosinteză. Nu există nici o analogie între sintezele chimice descrise mai sus și fotosinteza din plante. Aceasta din urmă poate fi reprezentată prin următoarea ecuație stoechiometrică:

$$CO_2 + H_2O + \text{energie} \longrightarrow O_2 + (CH_2O)$$

în care însă (CH_2O) nu reprezintă formaldehida, ci un hidrat de carbon ipotetic simplu.

Sinteza unui hidrat de carbon din bioxid de carbon și apă este o reacție endoergică. Energia necesară este furnizată de lumină. Energia ce se liberează la arderea completă a unui mol de glucoză este de 686 kcal. Considerînd D-glucoza, $C_6H_{12}O_6$, ca produsul asimilației clorofiliene, energia necesară pentru asimilarea unui mol de bioxid de carbon ar fi de $686/6 = 114{,}3$ kcal.

Fotosinteza decurge prin intermediul pigmenților din frunzele verzi. Aceștia conțin clorofila *a* (albastră-verde), clorofila *b* (galbenă-verde) (v. cap. „Pirolul") și carotinoide, anume carotine (portocalii) și xantofile (galbene). Sistemul acesta de pigmenți este conținut în cloroplaste, niște corpuscule de formă alungită din celulele frunzelor verzi. Energia luminoasă absorbită de un pigment poate fi transmisă altui pigment din cloroplastă. Cînd se luminează cloroplaste cu o lungime de undă ce este absorbită numai de clorofila *b*, lumina emisă (prin fluorescență) conține și lungimi de undă caracteristice ale clorofilei *a*, iar fluorescența clorofilei *b* este micșorată. Ceilați pigmenți din celulă pot transmite, în mod similar, energia absorbită clorofilei *a*. Prin acest mecanism se lărgește regiunea spectrală utilizabilă în fotosinteză. Clorofila *a* transmite apoi energia radiantă absorbită, sistemului chimic.

Încercările de a efectua o fotosinteză cu clorofilă pură au eșuat, în schimb au reușit fotosinteze *in vitro* cu cloroplaste izolate din celule și chiar cu fragmente de cloroplaste (granule). Cloroplastele suspendate în apă și expuse luminii nu reduc bioxidul de carbon, ci numai substanțe mai ușor reductibile, cum sînt ionul feric, chinona și unii coloranți; se degajă totodată o cantitate echivalentă de oxigen. Folosindu-se apă marcată cu ^{18}O s-a dovedit că oxigenul degajat provine din apă. Reacția este o *descompunere fotochimică a apei*, avînd loc numai în prezența unui acceptor (A) pentru atomii de hidrogen formați (R. Hill, 1937):

$$H_2O + A \xrightarrow{\text{lumină}} {}^1/_2\,O_2 + H_2A$$

Pigmenții din cloroplaste servesc ca transmițători de energie sau *sensibilizatori fotochimici* pentru a realiza descompunerea endoergică a apei.

Pentru ca să aibă loc o sinteză este necesar să ia parte la reacție o codehidrază (I sau II[1]), ca acceptor de hidrogen. Hidrocodehidraza cedează apoi hidrogenul unei alte substanțe, de exemplu acidului piruvic (S. Ochoa, 1951):

$$H_2O + DPN \xrightarrow[\text{cloroplaste}]{\text{lumină}} DPNH + {}^1/_2\,O_2$$

$$CH_3—CO—COOH + DPNH \xrightarrow[\text{lactică}]{\text{dehidrogenază}} CH_3—CHOH—COOH + DPN$$

Acidul piruvic suferă și o *carboxilare hidrogenantă* fotochimică, dînd acid malic:

$$H_2O + TPN \xrightarrow[\text{cloroplaste}]{\text{lumină}} TPNH + {}^1/_2\,O_2$$

$$CH_3—CO—COOH + CO_2 + TPNH \xrightarrow[\text{malică}]{\text{enzima}} HOOC—CH_2—CHOH—COOH + TPN$$

Din aceste ecuații se înțelege pentru ce clorofila singură este inactivă, în timp ce cloroplastele, care conțin pe lîngă sensibilizatorii fotochimici și sistemul enzimatic al dehidrogenazelor, pot efectua reacții de reducere complexe.

[1] Codehidraza II este o trifosfopiridin-dinucleotidă (v. acolo) și se notează de obicei cu simbolul TPN, iar forma hidrogenată cu TPNH.

S-a realizat *in vitro* sinteza unei hexoze, din acid fosfogliceric cu sistemul cloroplaste-codehidrază II (Ochoa, 1952). Pentru efectuarea acestei sinteze nu este suficientă prezența hidrogenului sub un potențial chimic ridicat (în formă de TPNH, format fotochimic), ci mai este necesară și energia din două legături bogate în energie ale acidului adenosin-trifosforic:

$$2\,H_2O + 2\text{ Acid fosfogliceric} + 2\,ATP \xrightarrow{\text{lumină}}$$

$$\text{1,6-Difosfat de fructoză} + 2\,ADP + 2\,H_3PO_4 + O_2$$

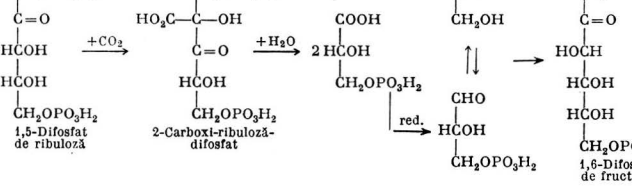
Acidul adenosin-trifosforic se regenerează în cursul fotosintezei, printr-o reacție de oxidare (respirație), decurgînd paralel cu reducerile. Prin aceasta se pierde aproximativ 2/3 din hidrogenul legat ca hidrocodehidrază (DPNH) în cursul reacției fotochimice, dar în schimb se creează, printr-o reacție la întuneric, două legături de fosfat bogate în energie, ce servesc în sinteze ulterioare. Reacția de formare a acidului adenosin-trifosforic are loc numai în prezența unor enzime conținute în mitochondriile celulelor din frunzele verzi. Prin incubarea de cloroplaste, mitochondrii, DPN, fosfat anorganic și ADP s-a realizat o sinteză fotochimică de ATP (Ochoa):

$$H_2O + DPN \xrightarrow[\text{cloroplaste}]{\text{lumină}} DPNH + {}^1/_2\,O_2$$

$$DPNH + {}^1/_2\,O_2 + 3\,H_3PO_4 + 3\,ADP \xrightarrow{\text{mitochondrii}} DPN + H_2O + 3\,ATP$$

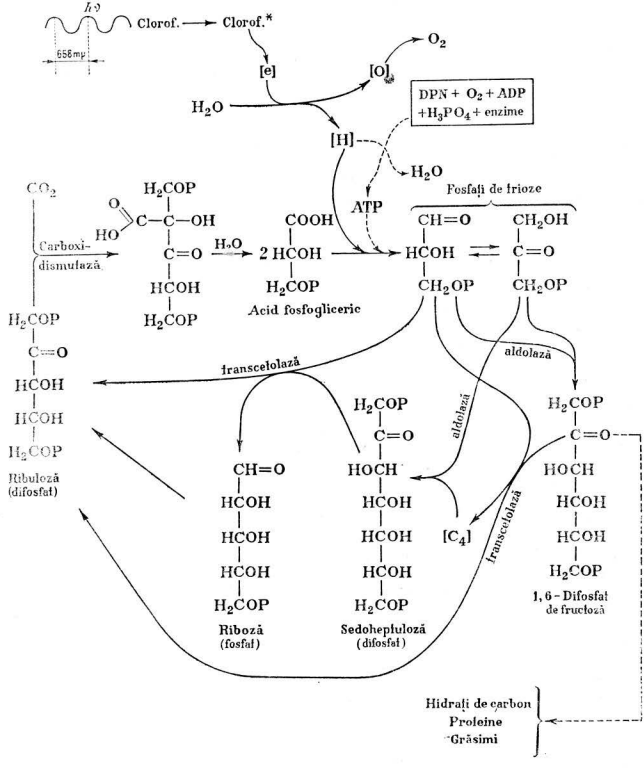
Un terci de frunze de spanac poate cataliza, la întuneric, transformarea bioxidului de carbon în hidrați de carbon, dacă sînt de față acid adenosin-trifosforic, fosfat de riboză și hidrocodehidrază (E. Racker, 1955). *Rolul luminii este deci de a produce hidrocodehidrază, care servește pe de o parte pentru hidrogenări, pe de alta pentru a produce acid adenosin-trifosforic.*

Intermediarii fotosintezei au fost descoperiți prin folosirea de bioxid de carbon marcat $^{14}CO_2$ în experiențe de asimilație ale unor alge verzi. S-a cercetat repartiția carbonului radioactiv în produșii de reacție (M. Calvin, 1947—1956). Stadiul principal al sintezei este carboxilarea difosfatului de ribuloză (o cetopentoză), catalizată de carboxidismutază și ducînd la un acid β-cetonic ramificat, *2-carboxi-3-cetopentoză-difosfat*. Acesta se rupe hidrolitic în două molecule de acid fosfo-D-gliceric, un intermediar binecunoscut al fermentației și al glicolizei. Compusul acesta suferă acum transformări în sens invers celor urmate în fermentație și glicoliză, ajungînd la 1,6-difosfatul de fructoză. Procesele acestea puternic endoergice (în special reducerea grupei carboxil la aldehidă) necesită hidrogen provenit din descompunerea fotochimică a apei, codehidrază II și acid adenosin-trifosforic.



1,6-Difosfatul de fructoză este utilizat, în parte, pentru sinteze de hidraţi de carbon, proteine şi grăsimi, în parte dă naştere unor mono- şi difosfaţi de monozaharide, care se transformă reciproc prin echilibre enzimatice rapide, constituind laolată *ciclul staţionar al fotosintezei* (reprezentat, în formă puţin simplificată, în schema de mai jos; $P = PO_3H_2$). Unul din termenii acestui proces ciclic este *difosfatul de ribuloză*, al cărui rol a fost precizat mai sus; un altul este *difosfatul de sedoheptuloză*. Toţi aceşti difosfaţi de aldoze

Schema fotosintezei

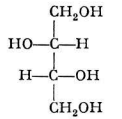


și cetoze se condensează și se decondensează aldolic, prin echilibre de felul: $C_7 + C_3 = 2\,C_5$ sau $C_3 + C_6 = C_4 + C_5$ (v. schema). Forța motoare a ciclului staționar este potențialul chimic ridicat al hidrogenului produs fotochimic. O parte din enzime și coenzime (anume codehidrazele, acidul adenosin-trifosforic, aldolaza etc.) sînt aceleași ca în glicoliză.

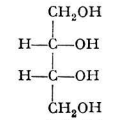
B. COMPUȘI ÎNRUDIȚI CU MONOZAHARIDELE

Tetritoli, pentitoli și hexitoli. Din cauza înrudirii lor stereochimice cu monozaharidele, este locul să fie descriși aici poliolii ce rezultă din acestea prin reducere, menționați în mod sumar și în vol. I.

Tetritolii pot exista în trei forme stereoizomere: o pereche de enantiomeri și o formă *mezo*, inactivă prin compensație intermoleculară (doi atomi asimetrici cu structură identică, la fel ca la acizii tartrici). Cei doi tetritoli optic activi, *treitolii*, se formează din cele două treoze, iar *mezo*-eritritolul se formează din ambele eritroze (p. 242) prin reducere:



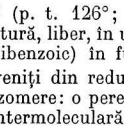
D(+)-Treitol (numit înainte *l*-eritritol) p. t. 88°



mezo-Eritritol

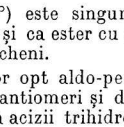
mezo-Eritritolul (p. t. 126°; p. f. 330°) este singurul reprezentant al clasei ce apare în natură, liber, în unele alge și ca ester cu acidul orselic (acid 2-metil-4,6-dihidroxibenzoic) în fungi și licheni.

Pentitolii, proveniți din reducerea celor opt aldo-pentoze pot exista în patru forme stereoizomere: o pereche de enantiomeri și două forme inactive prin compensație intermoleculară (la fel ca acizii trihidroxiglutarici, vol. I).



D-Arabitol (din D-arabinoză și D-lixoză)

L-Arabitol (din L-arabinoză și L-lixoză)

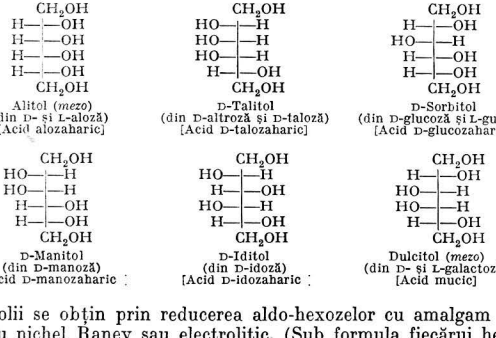


Xilitol (din D- și L-xiloză)

Ribitol (adonitol) (din D- și L-riboză)

În natură se găsesc liberi D-*arabitolul*, în unele ciuperci și *ribitolul*, în planta ruscuța-primăvăratică *(Adonis vernalis)*. Ribitolul este o componentă importantă a riboflavinei (vitamina B_2). Ceilalți pentitoli au fost obținuți din aldo-pentozele corespunzătoare, prin reducere cu amalgam de sodiu, așa cum s-a arătat înainte.

Hexitolii. Prin reducerea celor 16 aldo-hexoze se obțin 10 hexitoli: patru perechi de enantiomeri (dintre care formulăm mai jos numai izomerii din seria D) și două forme *mezo.* Configurațiile hexitolilor coincid cu ale acizilor zaharici proveniți din aceleași aldoze:



Hexitolii se obțin prin reducerea aldo-hexozelor cu amalgam de sodiu, catalitic cu nichel Raney sau electrolitic. (Sub formula fiecărui hexitol sînt indicate aldo-hexozele din care provin, precum și acizii zaharici corespunzători.)

Cetozele dau prin reducere cîte doi hexitoli, căci se formează un nou atom de carbon asimetric; astfel din D-fructoză iau naștere D-sorbitolul și D-manitolul.

D-Manitolul, D-sorbitolul, D-iditolul și dulcitolul se găsesc în natură. Primii doi se obțin și industrial prin reducerea D-glucozei.

Hexitolii sînt frumos cristalizați, solubili în apă și au gust dulce. Nu reduc soluția Fehling, deosebindu-se astfel de hexoze. Cei optic activi nu rotesc decît foarte puțin planul luminii polarizate, dar rotația crește mult prin adăugare de acid boric. Prin formarea complexului cu acid boric (vol. I) crește și aciditatea, hexitolul putînd fi astfel titrat cu fenolftaleină ca indicator. Prin încălzire, singuri sau cu urme de acizi minerali, hexitolii pierd una sau două molecule de apă, dînd mono- sau dianhidro-derivați (eteri interni) ciclici. Cu formaldehidă, benzaldehidă și acetonă, hexitolii formează acetali ciclici, asemănători celor cunoscuți în clasa monozaharidelor (p. 229). Hexitolii se esterifică ușor cu acizii anorganici și organici.

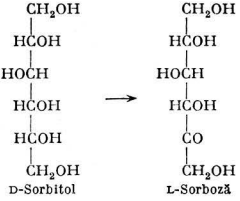
D-*Manitolul* (p. t. 166°; $[\alpha]_D$ −0,2°), izolat întîi din mană, o exudație a arborelui *Fraxinus ornus*, este mult răspîndit în natură. Unele alge marine brune *(Laminaria digitata)* conțin, în timpul verii, pînă la 37% din greutatea uscată, D-manitol. Industrial se obține D-manitol, alături de D-sorbitol, prin hidrogenarea catalitică sau electrolitică a D-glucozei, în prezență de alcalii (care produc o epimerizare a D-glucozei la D-fructoză). D-Manitolul servește la fabricarea de rășini de tip gliptal (vol. I) și de uleiuri sicative

sintetice de calitate superioară; în acestea D-manitolul este esterificat cu acizi nesaturați în același mod ca glicerina în uleiurile sicative naturale.

Prin încălzire în vid D-manitolul dă un amestec de eteri interni, din care au fost izolați: D-*manitanul* (anhidrida 1,4) și *isomanida* (dianhidrida 1,4—3,6).

Prin oxidare cu acid azotic, D-manitolul dă, după condițiile de reacție folosite: D-manoză, acid D-manonic sau acid D-manozaharic.

D-*Sorbitolul* (p. t. 97°) apare în multe fructe, în special din famila rozaceelor, genul *sorbus* (cel mai abundent în sorbul de munte, *Sorbus aucuparia*). În urma descoperirii metodelor sintetice menționate mai sus, izolarea D-sorbitolului din aceste surse naturale a devenit inutilă. D-Sorbitolul se utilizează ca materie primă la fabricarea vitaminei C. L-*Sorboza* necesară în această sinteză se obține din D-sorbitol prin oxidare biologică cu *Acetobacter suboxidans* sau *A. xylinum* (după Bertrand):



D-Manitolul, oxidat cu aceleași microorganisme, trece în D-fructoză. *Dulcitolul* (p. t. 188,5°), optic inactiv, apare în multe plante terestre și alge marine. Se obține prin reducerea D-galactozei.

Mai menționăm aici și *inozitolii*, o serie de ciclohexan-hexoli, cu proprietăți asemănătoare cu ale monozaharidelor (v. vol. I).

Glicozide naturale. Glicozidele sînt, după cum s-a arătat mai sus, derivați cu funcție de acetali ai monozaharidelor (v. metilglicozidele; p. 217). În vegetale au fost identificate, încă de multă vreme, numeroase glicozide. Amintim lucrarea clasică a lui Liebig și Wöhler (1837) despre uleiul de migdale amare (benzaldehidă), obținut prin hidroliza enzimatică a glicozidei cristalizate, *amigdalina* (vol. I).

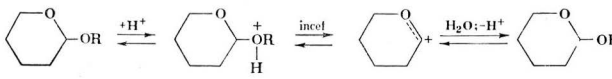
Restul de zahar, în cele mai multe din glicozidele naturale, este D-glucoza. Frecventă este de asemenea L-ramnoza; mai rar se întîlnesc D-galactoza, D-fucoza, pentoze și cîteva dizaharide ca gentiobioza și rutinoza. (Pe lîngă termenul cu sens mai larg de glicozidă, se utilizează și numiri ca *glucozidă*, pentru glicozidele D-glucozei, *galactozidă*, pentru glicozidele D-galactozei etc.) Componenta nezaharică din glicozidele naturale, numită *aglicon*, poate avea uneori structură complicată, după cum se va vedea mai departe. Glicozide alifatice simple, de felul metilglicozidelor nu apar în natură.

Se găsesc glicozide în frunzele și semințele plantelor (fanerogame) și de multe ori în coaja arborilor. Multe glicozide au fost obținute prin sinteză.

Metoda de sinteză, după E. Fischer, constînd în reacția monozaharidei cu un alcool în prezența unui catalizator acid, nu se poate aplica la alcooli mai grei decît etanolul, din cauza insolubilității monozaharidelor. În schimb au fost sintetizate multe glicozide naturale prin diverse variante ale metodei lui Koenigs și Knorr, pornind de la acetobromglucoză (p. 232).

Glicozidele naturale sînt de obicei substanțe cristalizate, cu gust amar. Ele sînt de multe ori toxice sau posedă o activitate fiziologică specifică.

Glicozidele naturale sînt, aproape fără excepție, β-glicozide. Ca toți acetalii, ele sînt rezistente la acțiunea bazelor, dar se hidrolizează cu acizi. Hidroliza catalizată de acizi a glicozidelor decurge probabil pentr-un carbocation stabilizat prin rezonanță:



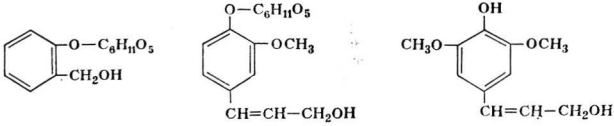
Hidroliza glicozidelor prin enzime prezintă un interes deosebit. Plantele în care se găsesc glicozide conțin de obicei și enzime care le pot hidroliza. Acestea nu apar în aceleași celule ca glicozida, și de aceea nu intră în acțiune decît atunci cînd celulele sînt sfărîmate și conținutul lor se amestecă, sau într-un anumit stadiu de dezvoltare al plantei, cînd acest proces de amestecare are loc în mod natural. Amestecul de enzime din sîmburii migdalelor amare, numit de Liebig și Wöhler *emulsină*, conține o enzimă ce hidrolizează specific legătura β-glicozidică. Glicozidele comportîndu-se în reacțiile enzimatice într-un mod mult asemănător cu dizaharidele, vom discuta aceste reacții odată cu dizaharidele.

Printre glicozidele din natură, multe au însemnătate tehnică sau medicală. Clasificarea lor se face cel mai bine după natura agliconului. Se deosebesc următoarele clase:

a. Glicozidele alifatice. Glicozidele alcoolilor inferiori se întîlnesc rar și importanța lor este mică. Se găsesc însă, în natură, glicozidele unor hidroxi-acizi superiori, printre care vom menționa *acidul convolvulic*, din rășina produsă de unele specii de zorele (*Convolvulus scammonia, Exogonium purga*). Prin hidroliza acestei glicozide se formează, alături de 4 moli de glucoză și de 2 moli de ramnoză, *acidul convolvulinolic*, care a fost identificat ca acid 3,12-dihidroxipalmitic.

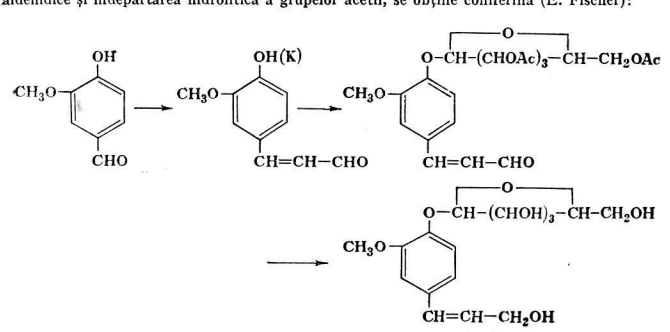
b. Glicozidele fenolilor se întîlnesc în număr mare (cu excepția glicozidei fenolului simplu). *Arbutina*, din strugurii ursului (*Arbutus Uva ursi*) și din păr (*Pirus communis*), este β-D-glucozida hidrochinonei.

Salicina, din frunzele și din coaja salciei (*Salix helix*), este β-D-glucozida alcoolului salicilic (*saligenina*). Un derivat al salicinei este *populina*, din plopul de munte (*Populus tremula*), în care atomul C^2 al restului de glucoză este benzoilat. *Helicina*, din crețușcă (*Spiraea ulmaria*), este glucozida aldehidei corespunzătoare saligeninei, salicilaldehida.



Salicină Coniferină Siringenină

Coniferina, izolată întîi din sucul cambial al coniferelor și din sparanghel, dar găsită apoi și în alte plante, dă, prin hidroliză, glucoză și *alcool coniferilic* (alcool *p*-hidroxi-*m*-metoxicinamic). Alcoolul coniferilic este o substanță foarte reactivă, polimerizîndu-se extrem de ușor. Coniferina a fost sintetizată pornindu-se de la *p*-hidroxi-*m*-metoxibenzaldehidă sau vanilină (v. acolo). Prin condensarea acesteia cu acetaldehidă se formează aldehida cinamică substituită, a cărei combinație potasică a fost apoi condensată cu acetobromglucoză. Prin reducerea grupei aldehidice și îndepărtarea hidrolitică a grupelor acetil, se obține coniferina (E. Fischer):



Coniferină

Siringina din coaja liliacului *(Syringa vulgaris)*, a iasomiei *(Jasminium officinale)* și a altor plante, are o structură asemănătoare cu a coniferinei; agliconul corespunzător este *siringenina*, formulată mai sus.

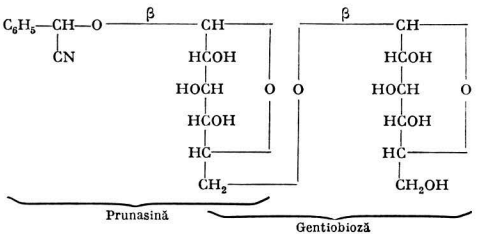
Printre glicozidele fenolice se numără și glicozidele unor compuși cu structuri mai complicate, posedînd grupe OH legate de nuclee aromatice, care vor fi descrise în capitolele următoare ale acestei cărți. Menționăm: glicozidele hidroxi-derivaților antracenului, printre care cea mai cunoscută este *acidul ruberitric* (aglicon: alizarina), glicozidele cumarinelor, flavonelor și antocianidinelor, glicozida indoxilului, *indicanul* etc.

c. Fitosterolii, glicozidele cardiace și saponinele sînt compuși din clasa steroidelor, conținînd grupe OH alcoolice, ce se găsesc de asemenea în natură sub formă de glicozide.

d. Glicozidele cianhidrinelor dau, prin hidroliză enzimatică, în afară de un aglicon, acid cianhidric. Hidroliza acidă transformă grupa CN în COOH și desface legătura glicozidică, așa că se obține un hidroxi-acid și zaharul. Ca exemplu se menționează *linamarina*, din in *(Linum usitatissimum)* și din arborele de cauciuc *(Hevea brasiliensis)*, care este β-D-glucozida acetoncianhidrinei. Prin hidroliză acidă se obține, din această glicozidă, acidul α-hidroxi-izobutiric și D-glucoză.

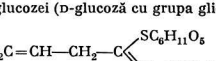
Amigdalina (descoperită de Robiquet, 1830, cercetată de Liebig și Wöhler, 1836, sintetizată de R. Kuhn și, independent, de Haworth, 1924) se găsește în migdalele amare și în simburii de prune, cireși, piersici etc., din care se extrage cu eter. Cristalizează în foițe albe lucitoare cu p. t. 215°, levogire. Încălzită cu acid clorhidric concentrat, amigdalina dă acidul D(—)-mandelic (v. p.107). Prin hidroliză cu acizi diluați, amigdalina se desface în două molecule de D-glucoză, una de benzaldehidă și una de acid cianhidric. Aceiași produși de hidroliză se obțin și cu enzima *emulsina*, care însoțește constant amigdalina în simburii fructelor numite mai sus. Emulsina este un amestec de mai multe enzime, între care predomină β-glucozidaza (v. și p. 281). În condiții mai blînde, β-glucozidaza scindează numai un singur rest de glucoză și dă glucozida *prunasina* (care a fost identificată în coaja cireșului sălbatic). O altă enzimă, care se găsește în tubul digestiv al melcului, hidrolizează amigdalina punînd în libertate dizaharida *gentiobioza*.

Din toate acestea rezultă că amigdalina naturală este o β-gentiobiozidă a nitrilului acidului D(−)-mandelic:



Desfacerea nitrilului mandelic, în componentele sale, în timpul hidrolizei enzimatice, nefiind o hidroliză, ea nu este catalizată de glucozidază, ci de o enzimă specială, *oxinitrilaza*, conținută în amestecul de enzime al emulsinei.

e. Glicozide conținînd sulf („Glicozidele senevolilor"). Semințele plantelor din familia cruciferelor pun în libertate senevoli cînd sînt strivite în prezență de apă. În aceste condiții se produce hidroliză sub acțiunea enzimei *mirozinaza*. Tratate astfel, semințele muștarului negru *(Sinapsis nigra)* dau naștere cite unei molecule de alilsenevol, $CH_2=CH-CH_2-N=C=S$, de glucoză și de sulfat acid de potasiu. Glicozida din aceste semințe, numită *sinigrină*, are structura unui derivat al tioglucozei (D-glucoză cu grupa glicozidică SH în loc de OH):



Sinigrină

Structura aceasta este confirmată de faptul că, prin tratare cu metoxid de potasiu, sinigrina dă tioglucoză și sulfat de potasiu, iar cu azotat de argint amoniacal se obține sarea de argint a tioglucozei. Sinigrina nu este hidrolizată de emulsină, nici de α-glicozidaza din drojdie. Mirozinaza are deci o acțiune specifică, de β-tioglucozidază.

Despre alte asemenea glicozide de senevoli, v. vol. I.

f. Glicozidele conținînd azot (cu N legat de C^1 al restului de monozaharidă) sînt substanțe de o importanță fiziologică covîrșitoare. Din clasa aceasta fac parte *acizii nucleici* și *nucleotidele*, substanțe ce se găsesc în fiecare celulă vie și *cerebrozidele*, substanțe ce apar în organismul animal, în special în creier (v. „Acizii nucleici").

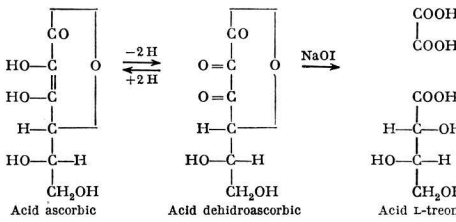
Acidul ascorbic (Vitamina C) a fost izolat în stare cristalizată, întîia oară, din scoarța capsulelor suprarenale (Szent-Györgyi, 1927) și, mai tîrziu, din ardei.

Acidul ascorbic formează cristale incolore, cu p. t. 192°, dextrogire, sensibile la oxidare și încălzire, care le anihilează acțiunea fiziologică. Acidul ascorbic este un agent reducător puternic (titrat cu iod, consumă imediat doi atomi de iod, cu formare de acid iodhidric). Produsul de oxidare ce ia astfel naștere, *acidul dehidroascorbic*, se transformă prin reducere din nou în acid ascorbic.

Structura acidului ascorbic (Hirst, Haworth, Karrer, von Euler, Reichstein) se sprijină pe următoarele fapte. Formula brută, $C_6H_8O_6$, indică o

înrudire cu hexozele. Prin încălzire cu acid clorhidric se formează furfurol (p. 225), ceea ce arată că cei șase atomi de carbon formează o catenă liniară.

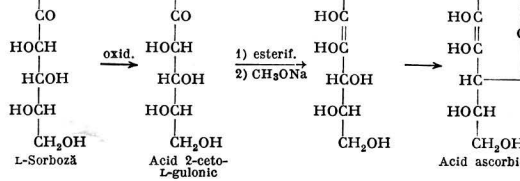
Oxidarea cu hipoiodit de sodiu (după un alt procedeu, cu hipoclorit și apoi cu acid azotic) duce la un amestec de acid oxalic și acid L-treonic (identificat prin metilare la grupele HO alcoolice și transformare în amidă):



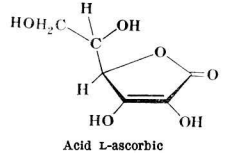
Urmează, din aceste reacții de degradare, că acidul ascorbic este derivatul unei monozaharide din seria L.

Acidul ascorbic este un acid de tăria acizilor carboxilici: el poate fi titrat cu hidroxizi alcalini, descompune carbonații și formează săruri. Aciditatea sa este datorită unei grupe OH enolice. Acidul dehidroascorbic nu are caracter acid, ci se titrează cu baze încet, ca o lactonă. Acidul asorbic dă o colorație intensă cu clorura ferică. S-a dedus de aici prezența unei grupe endiolice —C(OH)=C(OH)—, ceea ce explică puterea reducătoare și marea sensibilitate la reactivii bazici.

Structura acidului ascorbic a fost confirmată prin mai multe sinteze, dintre care una, aplicată industrial, pornește de la L-sorboză, obținută prin oxidarea fermentativă a D-sorbitolului (p. 268). Această monozaharidă trece prin oxidare (fie direct cu HNO_3, fie după protejarea grupelor OH, prin acetalizare cu acetonă; v. p. 229) în acidul 2-ceto-L-gulonic. Esterul metilic al acestui acid se enolizează cu metoxid de sodiu și se transformă apoi în lactonă cu acid clorhidric:



Structura aceasta a acidului ascorbic este confirmată și prin analiză cristalografică cu raze X. Toți atomii din ciclu se află în același plan; atomul C^5 iese din plan.



Acid L-ascorbic

Acidul ascorbic este conținut în fructe și în legume proaspete, în următoarele proporții aproximative: în lămîie (50 mg la 100 g), portocală (50—100 mg), tomată (15 mg), cartof (6—30 mg), spanac (20—50 mg), pătrunjel (150 mg) și, în cantități mari, în fructul măcieșului (250—1400 mg/100 g). Deosebit de bogată în vitamină C este catina albă *(Hippophae rhamnoides)*. Conținutul în acid ascorbic scade mult prin conservarea și prin fierberea alimentelor. Un om adult are nevoie de o cantitate de acid ascorbic foarte mare, față de cantitățile necesare din alte vitamine.

Vitaminele sînt componente ale alimentelor, necesare organismului în cantități mici. Organismul animal nu poate sintetiza vitamine. Lipsa lor din hrană provoacă îmbolnăviri grave, *avitaminoze*, care pot duce la moartea animalului. Simptomele bolii dispar dacă se introduc din nou în hrana animalului substanțele care îi lipsesc. În afară de cele patru grupe de materii alimentare cunoscute de fiziologia clasică, hidrații de carbon, grăsimile, proteinele și substanțele anorganice, mai sînt necesare și unele materii organice, acționînd în cantități extrem de mici. Numele de vitamine, dat acestor substanțe (de Casimir Funk, 1911), datează dintr-o epocă în care structura lor nu era cunoscută; în realitate numai unele dintre vitamine conțin azot.

Vitaminele sînt substanțe cu acțiune regulatoare a funcțiunilor celulelor, asemănîndu-se în aceasta cu enzimele și cu hormonii. Unele dintre vitamine servesc organismului pentru sinteza unor coenzime și anume: vitamina B_1 este o componentă a cocarboxilazei, vitamina B_2 a diaforazei, nicotinamida a codehidrazelor I și II, vitamina B_6 a codecarboxilazei amino-acizilor, acidul pantotenic al coenzimei A și acidul *p*-aminobenzoic al acidului folic.

Unele maladii datorite lipsei vitaminelor din hrană se cunosc de mai multe secole. Printre acestea se numără scorbutul, care apare după o hrănire îndelungată numai cu alimente conservate. De asemenea, este cunoscută de mult acțiunea curativă a zemii de lămîie și a plantelor proaspete asupra scorbutului. În cercetarea științifică a vitaminelor se provoacă adesea avitaminoze experimentale. Prin hrănirea găinilor cu orez decorticat, apar unele manifestări patologice (polyneuritis gallinarum), care dispar atunci cînd se hrănesc aceste animale cu orez necurățat. Simptome similare apar și la om și au fost observate în special în Asia orientală, unde orezul formează alimentul de căpetenie al unei mari părți din populație. Îmbolnăvirea aceasta (beri-beri) se datorește lipsei vitaminelor B_1 și B_2, conținute în coaja bobului de orez.

În prezent, majoritatea vitaminelor au fost izolate și structura lor a fost stabilită prin sinteze. Între vitamine nu există nici o înrudire structurală, de aceea, în tratatul de față, fiecare vitamină va fi descrisă în locul care i se cuvine, potrivit structurii ei.

În tabela următoare sînt menționate principalele vitamine și cantitățile aproximative necesare zilnic, unui om adult.

Tabela 10

Principalele vitamine

Vitamina	Numirea și funcțiunea	Cant. necesare în mg/zi
	I. *Vitamine solubile în grăsimi:*	
A	Vitamina antixeroftalmică (Axeroftol)	1—2
D	Vitamina antirahitică (Calciferol)	0,01
E	Vitamina antisterilității (Tocoferol)	1
K	Vitamina antihemoragică (Filochinonă)	1
	II. *Vitamine solubile în apă:*	
B_1	Vitamina antineuritică (Tiamină)	1—3
B_2	Vitamina creșterii (Riboflavină)	1
—	Vitamina antipelagroasă (Niacină; Factor PP; amida acidului nicotinic)	15
B_6	Vitamina antipelagroasă (Piridoxină)	2
—	Acidul pantotenic	—
B_{12}	Vitamina antianemică	0,001
—	Acidul folic (acid pteroilglutamic)	1—2
H	Biotină (Bios II)	—
H'	Acid *p*-aminobenzoic	—
—	Bios I (*mezo*-inozitol)	—
—	Colină	—
C	Vitamina antiscorbutică (acid ascorbic)	50—100
P	Vitamina permeabilității (Rutină)	—

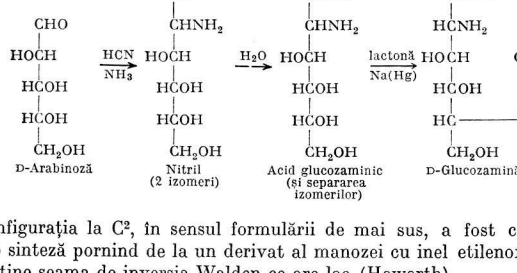
Vitaminele au dobîndit o importanță considerabilă în medicina modernă, fiind utilizate ca medicamente, nu numai în cazuri de avitaminoze tipice. În acest scop servesc mai ales vitaminele C, A, B_1, D, B_{12}, K și nicotinamida. Acestea se fabrică, în cantități mari, prin sinteză, în afară de vitamina B_{12} care se obține prin procedee fermentative.

Hexozamine. Clasa aceasta de derivați ai monozaharidelor este importantă fiindcă doi reprezentanți ai ei, D-*glucozamina* și D-*condrozamina*, sînt componente ale unor țesuturi animale esențiale.

D-*Glucozamina*, numită înainte și *chitozamină*, se găsește în natură sub forma polizaharidei *chitina* (v. p. 322), din care sînt construite carapacele, dotate cu rezistență mecanică mare, ale crustaceelor, insectelor și viermilor.

Prin hidroliza chitinei cu acid clorhidric la cald, se obține glucozamină (sub formă de clorhidrat) și acid acetic; prin hidroliză cu enzima *chitinază*, din tubul digestiv al melcului, se formează N-acetil-glucozamină. În macromolecula chitinei, grupa NH_2 este deci acetilată. D-Glucozamină se mai formează la hidroliza anumitor glicoproteide.

Structura D-glucozaminei reiese din următoarele reacții: acest compus reduce soluția Fehling și este oxidat de apa de brom, la acidul glucozaminic; grupa reducătoare este deci nesubstituită. D-Glucozamina reacționează cu fenilhidrazina, eliminînd amoniac și dînd aceeași osazonă ca D-glucoza și D-manoza. Grupa NH_2 este deci legată de C^2, iar configurația atomilor C^3, C^4 și C^5 este aceeași ca în D-glucoză. Această structură a fost confirmată prin sinteză (E. Fischer, H. Leuchs):



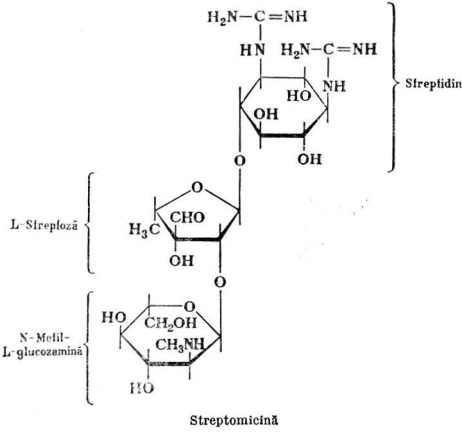
Configurația la C^2, în sensul formulării de mai sus, a fost confirmată printr-o sinteză pornind de la un derivat al manozei cu inel etilenoxidic și în care se ține seama de inversia Walden ce are loc (Haworth).

D-*Condrozamina* se obține prin hidroliza acidului condroitin-sulfuric (v. p. 323), o componentă a cartilagiilor din organismul animal. Din punct de vedere al structurii și configurației, D-condrozamina se află în același raport față de D-galactoză ca D-glucozamina față de D-glucoză.

Se cunosc în prezent toate cele opt 2-hexozamine din seria D (R. Kuhn, 1958).

Streptomicina. Antibioticul produs de *Streptomices griseus* (Waksman, 1947) este remarcabil prin acțiunea sa bacteriostatică asupra multor germeni patogeni printre care și bacilii tuberculozei. (Despre antibiotice, v. și „Penicilina".) Streptomicina se obține pe cale fermentativă și este o substanță puternic bazică, cu formula moleculară $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$. Prin hidroliză au fost obținute trei componente: *streptidina*, un diguanidino-derivat al *mezo*-inozitolului (vol. I), L-*streptoza*, o dialdehidă înrudită cu monozaharidele avînd catenă ramificată (3-C-formil-5-desoxi-L-lixoza) și o hexozamină, de asemenea din seria L, anume N-*metil*-L-*glucozamina*. Aceste două componente din urmă

sînt legate între ele sub forma unei dizaharide, *streptobiozamina* (Folkers, Wolfrom, Wintersteiner).



C. OLIGOZAHARIDE

Se numesc *oligozaharide*, hidrații de carbon cu molecule compuse din puține (2—6) resturi de monozaharide (oligos = puțin), spre deosebire de polizaharide care au structură macromoleculară. Cele mai obișnuite și importante oligozaharide sînt *dizaharidele*, rezultate din unirea a două molecule de hexoză, prin eliminarea unei molecule de apă:

$$2\ C_6H_{12}O_6 \longrightarrow C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$$

Trizaharidele provin în mod asemănător din trei molecule de monozaharidă, prin eliminarea a două molecule de apă etc.

Prin hidroliză, catalizată de acizi sau de enzime, oligozaharidele se desfac în monozaharidele componente. Acestea pot fi identice între ele, ca de exemplu în cazul dizaharidelor *maltoză* și *celobioză* (care dau prin hidroliză două molecule de D-glucoză) sau diferite, ca în cazul *zaharozei* și al *lactozei* (care dau o moleculă de D-glucoză și una de D-fructoză, respectiv o moleculă de D-glucoză și una de D-galactoză). Aceste trei hexoze: D-glucoza, D-fructoza și D-galactoza sînt componentele obișnuite ale oligozaharidelor naturale; rar apar și pentoze.

Legarea resturilor de monozaharidă în oligozaharide se face întotdeauna prin hidroxilul glicozidic al uneia dintre ele; oligozaharidele sînt deci

combinații asemănătoare cu glicozidele, în care agliconul este o monozaharidă.

Într-o dizaharidă, hidroxilul glicozidic al unuia dintre resturile de monozaharidă poate fi eterificat fie cu hidroxilul glicozidic, fie cu un hidroxil alcoolic al celuilalt rest. Primul tip de legătură, numită *dicarbonilică*, se întîlnește în trehaloză și în zaharoză; cel de-al doilea tip, legătura *monocarbonilică*, este cel din maltoză, celobioză, lactoză etc.

Dizaharidele cu legătură monocarbonilică conțin în moleculă un hidroxil glicozidic liber, analog celui din monozaharide. Aceste dizaharide dau reacțiile tipice ale monozaharidelor, anume: apar în forma a doi anomeri α-β, prezintă mutarotație, reduc soluția Fehling și soluția amoniacală de săruri de argint, trec prin oxidare într-un acid carboxilic (acid bionic), dau naștere la oxime, hidrazone și osazone etc. Aceste dizaharide se numesc *reducătoare*. Dizaharidele cu legătură dicarbonilică au ambii hidroxili glicozidici blocați și nu pot da, prin urmare, reacțiile menționate mai sus; ele se numesc *nereducătoare*.

Dizaharidele sînt combinații cristalizate, ușor solubile în apă, insolubile în dizolvanții organici.

Structura dizaharidelor. Pentru a stabili structura unei dizaharide sînt necesare patru operații: 1. Identificarea monozaharidelor care iau naștere prin hidroliză.

2. Stabilirea naturii mono- sau dicarbonilice a legăturii dintre resturile de monozaharidă. Aceasta se deduce din caracterul reducător sau nereducător al dizaharidei sau din tendința ei de a forma o osazonă.

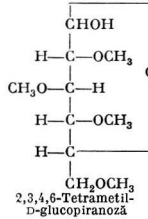
3. Determinarea naturii piranozice sau furanozice a ciclurilor din molecula dizaharidei. În cazul unei dizaharide reducătoare, determinarea aceasta va trebui să stabilească și poziția grupei OH alcoolice din jumătatea reducătoare a moleculei, prin care se face legătura monocarbonilică cu jumătatea nereducătoare. Metodele utilizate în aceste determinări sînt aplicații, la problema de față, ale unor reacții cunoscute ale monozaharidelor, cum sînt metoda metilării (p. 226) sau a scurtării catenei (p. 237). Acest stadiu, cel mai greu al cercetării structurii dizaharidelor, a fost rezolvat prin lucrările lui W. N. Haworth și ale școlii lui (1920—1930).

4. Determinarea configurației α sau β a legăturii sau legăturilor glicozidice din moleculă. Se obțin indicații, în această privință, din comportarea dizaharidelor față de enzime.

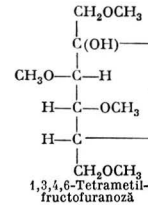
Ne vom ocupa întîi de primele trei aspecte ale structurii dizaharidelor, începînd cu unele dizaharide nereducătoare.

Zaharoza. Această dizaharidă dă, prin hidroliză, D-glucoză și D-fructoză, nu este reducătoare și nu formează o osazonă. Prin metilare (după ambele metode de la p. 226) se obține o octametil-zaharoză care, hidrolizată cu acizi, dă o tetrametil-glucoză și o tetrametil-fructoză. Prima este o substanță cristalizată care s-a dovedit identică cu 2,3,4,6-tetrametilglucoza obținută prin metilarea glucozei (p. 226). Tetrametil-fructoza, de consistență siropoasă, cu $[\alpha]_D$ $+32°$, este mult diferită de tetrametil-fructopiranoza obținută prin metilarea fructozei libere ($[\alpha]_D$ $-121°$); s-a atribuit de aceea acestui

fragment structura tetrametil-fructofuranozei, ceea ce s-a confirmat mai tîrziu prin oxidare.

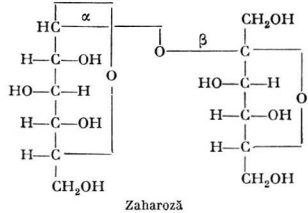


2,3,4,6-Tetrametil-D-glucopiranoză



1,3,4,6-Tetrametil-fructofuranoză

De aici rezultă că zaharoza are următoarea structură:

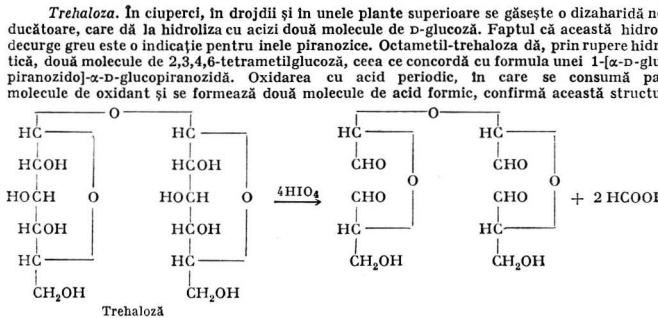


Zaharoză

Despre configurația (α și β) a legăturii dicarbonilice din molecula zaharozei v. p. 283. Cercetările ulterioare au arătat că, în toate oligo- și polizaharidele ei, D-fructoza este combinată în formă furanozică.

Numele dizaharidelor se compune considerîndu-le ca glicozide: zaharoza se va numi deci o D-glucopiranozido-D-fructofuranozidă.

Trehaloza. În ciuperci, în drojdii și în unele plante superioare se găsește o dizaharidă nereducătoare, care dă la hidroliza cu acizi două molecule de D-glucoză. Faptul că această hidroliză decurge greu este o indicație pentru inele piranozice. Octametil-trehaloza dă, prin rupere hidrolitică, două molecule de 2,3,4,6-tetrametilglucoză, ceea ce concordă cu formula unei 1-[α-D-glucopiranozido]-α-D-glucopiranozidă. Oxidarea cu acid periodic, în care se consumă patru molecule de oxidant și se formează două molecule de acid formic, confirmă această structură:

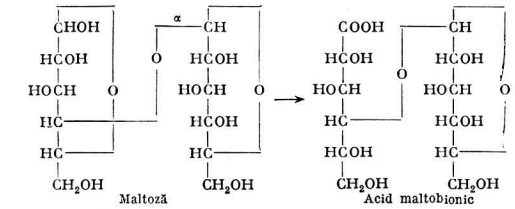


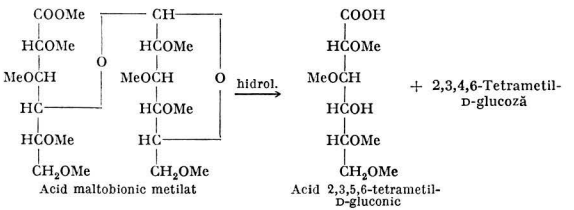
Trehaloză

Legătura dicarbonilică poate avea trei configurații deosebite: αα, ββ și αβ. Prima configurație este cea mai probabilă, din cauza rotației specifice pozitive foarte înalte, $[\alpha]_D + 197°$, caracteristică pentru legăturile α, precum și a faptului că trehaloza naturală nu este identică cu izomerii ββ și αβ obținuți prin sinteză.

Dizaharide reducătoare. Maltoza. Metoda metilării aplicată, în forma de mai sus, la dizaharide cu legătură monocarbonilică, nu duce la rezultate interpretabile într-un singur sens. Așa de exemplu, *maltoza*, o dizaharidă compusă din două molecule de D-glucoză, dă un octametil-derivat care se desface, prin hidroliză, într-o moleculă de 2,3,4,6-tetrametilglucoză, identică celei obținute din zaharoză, și una de 2,3,6-trimetilglucoză. Ultima provine din restul de glucoză cu grupa carbonil liberă (grupa reducătoare, v. formula). Acest rest ar putea avea o structură piranozică, în care caz ar fi legat prin hidroxilul de la C^4, dar ar putea avea și o structură furanozică, în care caz ar fi legat prin hidroxilul de la C^5.

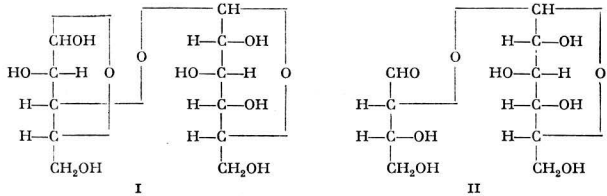
Pentru lămurirea acestei ambiguități, metoda metilării se aplică, în cazul dizaharidelor cu legătură monocarbonilică, la acidul bionic obținut prin oxidarea dizaharidei respective, de ex., în cazul *maltozei* la *acidul maltobionic*. Acesta se metilează și apoi se hidrolizează (Haworth):





Se obține astfel un acid tetrametil-gluconic, cu un hidroxil liber la C^4 (poziția acestui hidroxil liber a fost determinată prin metoda indicată la p. 226). Prin acest hidroxil se face deci legătura cu hidroxilul glicozidic al celuilalt rest de glucoză. Maltoza are, prin urmare, formula de mai sus, a unei D-glucopiranozido-4-D-glucopiranoză.

O confirmare a acestei structuri a fost adusă prin degradarea maltozei cu ajutorul unei metode Wohl (v. p. 237) modificată de Zemplen. Rezultatul degradării este o nouă dizaharidă, o D-glucozido-pentoză (formula I, de mai jos), care dă o osazonă, ceea ce dovedește că are o grupă CHOH liberă în vecinătatea grupei aldehidice. Prin repetarea degradării asupra acestei dizaharide se obține o D-glucozido-tetroză (II). Aceasta nu dă osazonă, ceea ce dovedește că hidroxilul de la C^2 nu este liber. Prin urmare, legătura cu restul glicozidic se face la atomul C^2 al tetrozei, care corespunde cu C^4 al glucozei primitive:

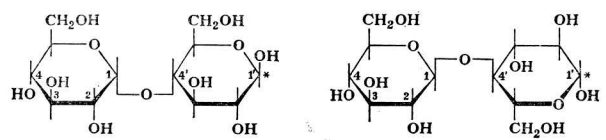


I II

Maltoza, posedînd un hidroxil glicozidic liber, poate exista în două forme anomere α și β (la $C^{1'}$) și arată mutarotație în soluție. Rotația specifică foarte mare (la anomerul β:$[\alpha]_D = +112°$ trecînd în $+130°$, la echilibru) este o indicație pentru configurația α a legăturii glicozidice (la C^1).

Celobioza. Structura dizaharidei celobioza, obținută din celuloză (p. 290), este interesantă din cauza înrudirii ei cu această polizaharidă. Prin hidroliză, celobioza dă două molecule de glucoză; ea este reducătoare la fel ca maltoza, de care se deosebește însă mult prin proprietăți (de ex. la β-celobioză, $[\alpha]_D = +14° \rightarrow +35°$).

Aplicarea metodei metilării, în aceleași condiții ca la maltoză, precum și a metodei Zemplen au dovedit că legătura dintre cele două resturi de glucoză se face prin atomul C^4 al uneia dintre ele (legătură 1—4) și că ambele inele sînt piranozice, ca în maltoză. Deosebirea dintre maltoză și celobioză rezidă în natura legăturii glicozidice la atomul C^1. Acesta are în maltoză configurația α, iar în celobioză β. Structurile respective se reprezintă cel mai clar prin formulele perspectivice Haworth:



Maltoză (anomerul β) Celobioză (anomerul β)

Hidroxilul glicozidic liber de la $C^{1'}$ poate avea, evident, fie configurația α, fie β (ultima este cea stabilă, obișnuită).

Configurația atomului C^1 al legăturii glicozidice a fost stabilită pe baza reacțiilor enzimatice descrise mai departe.

Gentiobioza. Această dizaharidă reducătoare este o componentă a glicozidei amigdalină (p. 270) și se formează, alături de D-fructoză, prin acțiunea invertazei asupra trizaharidei *gentianoza* (p. 288). Gentiobioza dă, prin hidroliză cu acizi, două molecule de D-glucoză. Prin metoda metilării s-a stabilit că cele două resturi de glucoză sînt unite printr-o legătură β-1 — 6 (v. formula gentiobiozei, p. 284).

Lactoza. Dizaharida reducătoare din lapte dă, prin hidroliză cu acizi, D-glucoză și D-galactoză, în părți egale. S-a dovedit (E. Fischer, 1888) că grupa reducătoare este conținută în jumătatea glucozică a moleculei. Astfel, prin transformarea lactozei în lactosazonă, apoi în osonă și prin hidroliza acesteia se obține galactoză și glucosonă. De asemenea, prin oxidarea lactozei se formează acidul lactobionic, care trece prin hidroliză în galactoză și acid gluconic. Acidul lactobionic trece, prin hidroliză (în modul arătat mai sus pentru acidul maltobionic), în tetrametil-galactopiranoză și în acid 2,3,5,6-tetrametilgluconic. Restul de galactoză este deci legat de hidroxilul din poziția 4 a glucozei. Rotația specifică mică (la anomerul β: $[\alpha]_D$ $+35°$ $\rightarrow$ $+55°$) este, ca și în cazul celobiozei, o indicație pentru o legătură β-glicozidică.

Carbohidrazele și determinarea configurației legăturii glicozidice. În natură sînt mult răspîndite enzimele care catalizează hidroliza legăturilor glicozidice din glicozide, oligozaharide și polizaharide. Aceste enzime se cuprind sub denumirea generică de *carbohidraze.* Se disting enzime care hidrolizează numai polizaharidele (*poliaze*; v. de ex. *amilazele*, p. 312) și enzime care hidrolizează oligozaharidele (*glicozidaze*).

Extractul apos al migdalelor amare descompune *amigdalina* (o glicozidă izolată din aceste migdale; v. p. 270), în glucoză, benzaldehidă și acid cianhidric (Robiquet și Boutron-Chalard, 1830; Liebig și Wöhler, 1837). Enzima (neizolată) care produce această hidroliză a fost numită *emulsină.* Mai tîrziu s-a observat că emulsina hidrolizează multe glicozide naturale (care, după cum s-a mai arătat, sînt β-glicozide). În 1894, E. Fischer a observat că emulsina hidrolizează β-metilglucozida, nu însă α-metilglucozida; aceasta este însă hidrolizată de maltază, o enzimă care hidrolizează și dizaharida maltoza (v. p. 218).

Enzimele pot deci servi pentru identificarea legăturilor α- sau β-glicozidice. Aplicarea metodei presupune firește o cunoaștere a activității preferențiale a diferitelor enzime pentru zaharurile asupra cărora acționează, adică a ceea ce se numește *specificitatea* acestor enzime.

Cercetarea acestei probleme a prezentat unele dificultăți datorite faptului că extractele enzimatice sînt adesea amestecuri de mai multe enzime cu specificități diferite. Apoi emulsina (impură) mai hidrolizează și β-galactozide, α-galactozide, α-manozide, L-arabinozide și β-D-xilozide. Lucrîndu-se însă

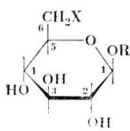
cu extracte enzimatice purificate s-a ajuns la unele generalizări, care pot fi astfel rezumate (după Willstaetter, Weidenhagen și Helferich):

1. Glicozidazele sînt specifice față de configurația α sau β a legăturii glicozidice; cele care hidrolizează α-glicozide sînt inactive față de β-glicozide și invers.

2. Glicozidazele active față de piranozide sînt inactive față de furanozide și invers. (De fapt se cunoaște o singură furanozidază, invertaza, despre care se va vorbi mai jos.)

3. Natura agliconului (grupa R din formula următoare) este fără influență asupra activității enzimei. Înlocuirea agliconului schimbă numai viteza de reacție fără a suprima reacția.

Așa se explică faptul că toate β-glicozidele naturale, deși atît de deosebite prin agliconii lor, sînt hidrolizate de emulsină (β-glicozidază) (v. p. 269).



Dizaharidele fiind niște glicozide în care agliconul este un rest de monozaharidă, enzimele care hidrolizează glicozidele hidrolizează și oligozaharidele, dacă sînt respectate primele două condiții de specificitate de mai sus.

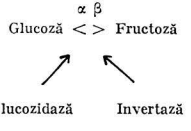
4. Substituirea grupelor OH, de la C^2, C^3 și C^4 (prin grupe metil sau *p*-toluensulfonil) suprimă activitatea enzimei. Substituirea grupei OH la C^6 (X în formulă) nu schimbă decît viteza de reacție la β-glicozidaze. (La α-glicozidaze, orice modificare a restului de zahar, de la care emană legătura glicozidică, pare să paralizeze activitatea enzimei.) Nu numai substituirea grupelor OH de la atomii C^2, C^3 și C^4, ci și modificarea configurației acestor atomi suprimă reacția enzimatică; într-adevăr nu sînt hidrolizabile prin enzime decît glicozidele monozaharidelor aparținînd tipurilor naturale (seria D). β-Glucozidaza din emulsină hidrolizează însă β-galactozidele, care se deosebesc de β-glucozide numai prin configurația de la C^4.

Celobioza, gentiobioza și lactoza sînt hidrolizate de emulsină, care, precum s-a mai spus, hidrolizează și β-glicozide simple; aceste trei dizaharide conțin deci legături β-glicozidice (lactoza este o β-galactozidă). Maltoza este hidrolizată de α-glicozidaza (maltaza) din drojdia de bere și aceea din sucul intestinal care hidrolizează și α-metilglucozida; maltoza conține deci o legătură α-glucozidică, în concordanță cu puterea ei rotatorie foarte mare. Pe de altă parte, maltaza din bobul de orz încolțit hidrolizează numai maltoza și este fără acțiune asupra altor α-glucozide; această enzimă posedă deci specificitate absolută pentru maltoză.

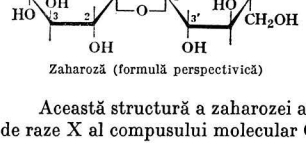
Hidroliza enzimatică a zaharozei prezintă interes prin faptul că există două enzime capabile să producă această reacție, ambele conținute în drojdia de bere. Una este α-glucozidaza din drojdie (maltaza) menționată mai sus; cealaltă se numește *invertază* sau zaharază. Se pot obține soluții conținînd numai invertază sau numai α-glucozidază. α-Glucozidaza arată activitate optimă în soluție practic neutră (*pH* 6—7), în timp ce invertaza își manifestă

activitatea maximă în medii acide (*pH* 4—5), unde activitatea α-glucozidazei este aproape nulă (Willstaetter, 1932).

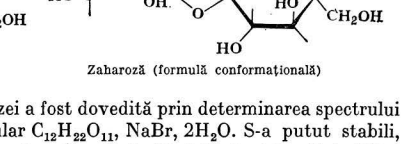
Faptul că zaharoza este hidrolizată de două enzime diferite, în condiții diferite, dovedește că fiecare enzimă acționează specific asupra unei anumite legături din cele două care compun legătura dicarbonilică. α-Glucozidaza acționează asupra legăturii glicozidice a moleculei de glucoză, în timp ce invertaza atacă legătura glicozidică a fructozei (simbolul $<>$ se referă la legătura dicarbonilică, iar $>$ la legătura monocarbonilică, v. mai departe):



Prin măsurarea rotației optice în cursul hidrolizei zaharozei cu α-glucozidază s-a observat că glucoza pusă în libertate mutarotește în jos; se poate deci conchide că glucoza este legată α-glicozidic în molecula zaharozei. (Fructoza, ce ia naștere concomitent cu glucoza în această hidroliză, suferă mutarotație atît de repede încît sensul acesteia nu poate fi determinat.) S-a stabilit însă că invertaza (și anume așa-numita taka-invertază, din mucegaiul *Aspergillus oryzae*) care hidrolizează zaharoza, hidrolizează de asemenea β-metil-fructofuranozida, dar nu hidrolizează β-metil-fructopiranozida (Schlubach). Invertaza este, așadar, o enzimă specifică pentru forma furanozică a fructozei (o β-fructofuranozidază). În consecință zaharoza este o α-D-glucopiranozido-β-D-fructofuranozidă.



Zaharoză (formulă perspectivică)

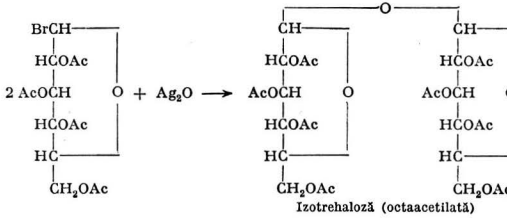


Zaharoză (formulă conformațională)

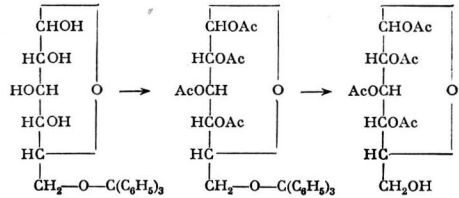
Această structură a zaharozei a fost dovedită prin determinarea spectrului de raze X al compusului molecular $C_{12}H_{22}O_{11}$, NaBr, $2H_2O$. S-a putut stabili, și pe această cale, că atomii de oxigen legați de C^1 și C^2 și cei legați de $C^{2'}$ și $C^{3'}$ au configurație *cis* și că inelul fructozei este furanozic.

Sinteze chimice ale dizaharidelor. Prin tratarea acetobromglucozei (p. 231) cu oxid de argint (E. Fischer) sau cu 2,3,4,6-tetraacetat de D-glucoză și carbonat de argint (Schlubach) se obține octaacetatul de *izotrehaloză*, cu

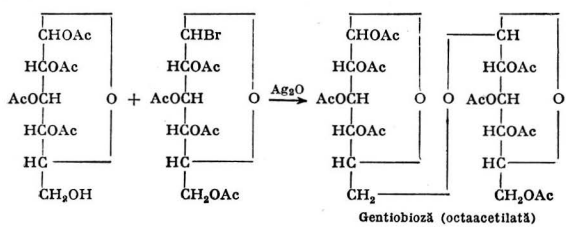
legătură ββ-dicarbonilică (trehaloza naturală are o legătură αα-dicarbonilică, v. p. 278):



Sinteza *gentiobiozei* a fost realizată prin eterificarea hidroxilului de la C^6 al D-glucozei cu trifenilclormetan, în prezența piridinei. Ceilalți patru hidroxili din moleculă se acetilează apoi în mod normal și se elimină restul trifenilmetil (tritil) prin hidroliză cu o soluție de HBr în CH_3COOH. Se obține astfel 1,2,3,4-tetraacetilglucoză:

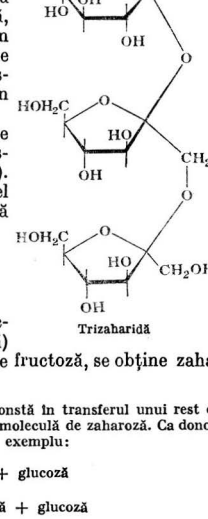


Prin condensarea acestui compus cu acetobromglucoză, în prezența oxidului de argint, se obține octaacetilgentiobioza, din care se izolează apoi gentiobioza, prin hidroliză:



Sinteza zaharozei a fost efectuată în 1953 (R. U. Lemieux); 1,2-anhidro-3,4,6-triacetil-α-D-glucoza, încălzită împreună cu 1,3,4,6-tetraacetil-D-fructofuranoză, dă octaacetatul zaharozei, din care s-a pus în libertate această dizaharidă prin hidroliză.

Sinteze enzimatice ale glicozidelor și dizaharidelor. Hidrolizele enzimatice ale glicozidelor și dizaharidelor sînt reacții reversibile. În consecință se pot realiza sinteze de glicozide și dizaharide, dacă se schimbă proporțiile reactanților, în conformitate cu legea maselor (concentrații mari de monozaharidă și de alcool și mici de apă). Prin acțiunea α-glucozidazei din drojdie, asupra unei soluții concentrate de glucoză, se obține puțină maltoză (Croft Hill, 1898), iar prin acțiunea emulsinei asupra glucozei se formează gentiobioză, celobioză și alte dizaharide (Bourquelot, 1912). În mod similar au fost obținute α- și β-glucozidele alcoolilor inferiori prin acțiunea α-glucozidazei, respectiv a emulsinei, asupra soluțiilor de D-glucoză în acești alcooli.



Trizaharidă

Este probabil că organismele vii nu purced pe această cale, în sintezele lor, ci se folosesc de esteri ai monozaharidelor cu acid fosforic (v. și p. 315). Asemenea sinteze au fost realizate și *in vitro*. Astfel bacteria *Pseudomonas saccharophila* conține o enzimă (fosforilază) care catalizează reacția:

$$\text{zaharoză} + \text{fosfat anorganic} \rightleftharpoons \rightleftharpoons \text{glucoză-1-fosfat} + \text{fructoză}$$

Reacția aceasta este reversibilă; lăsînd să acționeze enzima (izolată din bacterii și purificată) asupra unei soluții de 1-fosfat de α-D-glucoză și de fructoză, se obține zaharoză (Hassid și Doudoroff, 1944).

Reacția de *transfructozilare* (Bacon; Dedonder, 1949) constă în transferul unui rest de fructofuranoză, de la compuși conținînd asemenea resturi, la o moleculă de zaharoză. Ca donori pot funcționa zaharoza sau polifructofuranoze (inulina), de exemplu:

$$\text{zaharoză} + \text{zaharoză} \rightleftharpoons \text{trizaharidă} + \text{glucoză}$$

$$\text{zaharoză} + \text{trizaharidă} \rightleftharpoons \text{tetrazaharidă} + \text{glucoză}$$

Trizaharida formată conține, cu mare probabilitate, un rest de fructofuranoză legat de grupa CH_2OH din poziția 1 a restului de fructoză din zaharoză. Tetrazaharida are o structură similară. Enzimele care catalizează aceste reacții sînt invertaze izolate din anghinar, din mucegaiuri și chiar invertaza obișnuită din drojdie.

Se cunosc reacții similare de *transglucozilare*, cum este de exemplu reacția ce are loc la acțiunea maltazei intestinale, o enzimă hidrolitică tipică, asupra maltozei. Se formează oligozaharide cu legături glicozidice 1,4, prin transferul unui rest de glucoză:

$$\text{maltoză} + \text{maltoză} \rightleftharpoons \text{glucoză} + \text{maltotrioză}$$

$$\text{maltoză} + \text{maltotrioză} \rightleftharpoons \text{glucoză} + \text{maltotetraoză etc.}$$

Pe calea aceasta multe microorganisme sintetizează polizaharide de tipul dextranilor, amidonului sau glicogenului. În reacțiile de acest tip, în care nu intervin resturi de fosfat bogate în energie, noua legătură glicozidică se formează pe socoteala energiei legăturii vechi care se desface.

Oligozaharide mai importante. *Zaharoza* (formula la p. 278), cea mai răspîndită dintre oligozaharide, se găsește în mai toate plantele; în cantități mai mari apare în sucul florilor, alături de monozaharide, apoi în sfeclă, în trestia de zahăr și în cocenii tineri de porumb. Zaharoza era cunoscută, în stare cristalină, în India, încă din anul 300 al e.n. A fost introdusă în Europa după 1492; a fost descoperită în sfeclă de Marggraf, în 1747.

Fabricarea zahărului. Se extrag întîi tăițeii, obținuți prin mărunțirea sfeclei, fie proaspeți (procedeul rapid), fie uscați (procedeul Oxford), cu apă de 75—80°, în *difuzoare*, după principiul curentului contrar. Zahărul din celule difuzează în apă pînă ce tăițeii nu mai conțin decît 0,2—0,4% zahăr. Tăițeii epuizați servesc, după stoarcere, ca furaj.

Soluția brută obținută, tulbure și de culoare brună, cu 12—15% zahăr, se tratează cu var, spre a precipita acizii fosforic, oxalic și citric, precum și proteinele, apoi se saturează cu bioxid de carbon la cald, pentru a precipita calciul în exces. După filtrare se repetă saturarea și se tratează cu bioxid de sulf pentru decolorare.

Soluția clară obținută se concentrează în vid, operație în urma căreia o parte de zahăr cristalizează și este centrifugat. Lichidul mumă rămas, numit sirop verde, se evaporă din nou și dă o a doua cristalizare de zahăr mai puțin pur. Cel de-al doilea lichid mumă, din care nu se mai pot obține cristale, numit *melasă*, mai conține încă 46—50% zahăr alături de betaină, amino-acizi și acizi organici. Melasa servește ca hrană pentru animale și la fabricarea alcoolului. Pentru recuperarea marilor cantități de zahăr din melasă, procedeul cel mai eficace este bazat pe utilizarea unor schimbători de ioni.

Zahărul brut se rafinează prin dizolvare în apă, decolorare cu cărbune activ, filtrare, evaporare-cristalizare și centrifugare.

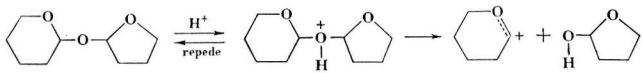
Fabricarea zahărului din trestia de zahăr, mult mai rentabilă, nu folosește difuziunea ci presarea, prin care se obține un suc bogat în zaharoză.

Zaharoza este ușor solubilă în apă, din care formează cristale mari, monoclinice (forma A, p.t. 185°; altă formă cristalină, B, obținută din metanol, are p.t. 170°). În alcool este greu solubilă. În soluție apoasă zaharoza este dextrogiră: $[\alpha]_D^{20} = +66{,}5°$. Determinarea concentrației zaharozei în soluțiile apoase se face polarimetric. După cum s-a arătat mai sus, zaharoza conține o legătură dicarbonilică; în consecință nu este reducătoare și nu dă osazonă.

Sub influența acizilor, chiar a celor mai slabi ($CO_2 + H_2O$), zaharoza se hidrolizează dînd D-glucoză și D-fructoză. D-Fructoza fiind puternic levogiră (v. p. 248), iar zaharoza și D-glucoza slab dextrogire, soluția devine levogiră după hidroliză ($[\alpha]_D = -20°$), de unde numele de *inversie*, care se dă acestei hidrolize, și acela de *zahăr invertit*, atribuit amestecului celor două monozaharide (miere artificială, înlocuitor pentru glicerină).

Hidroliza zaharozei are loc, în soluție diluată, după ecuația reacțiilor de ordinul I (reacție pseudo-unimoleculară, v. vol. I). Această reacție constituie un exemplu clasic, adesea cercetat (începînd cu Wilhelmy, 1850), de reacție unimoleculară. Procesul se urmărește polarimetric, prin măsurarea scăderii rotației dextrogire.

Mecanismul probabil al inversiei zaharozei și al tuturor hidrolizelor de oligozaharide și glicozide este următorul: în prima etapă se adiționează un ion de hidrogen la atomul de oxigen glicozidic. Produsul de adiție disociază în fructoză și un carbocation, stabilizat prin vecinătatea atomului de oxigen (v. și p. 232):



Acesta reacționează apoi cu apa dînd glucoză.

Reacția este aparent pseudo-unimoleculară (vol. I). Viteza de reacție crește cu concentrația acidului și anume crește proporțional cu funcția de aciditate h_0 (vol. I) (și nu cu pH-ul soluției) (Hammett și Paul, 1934). Comportarea aceasta este interpretată (după Hammett și Zucker) în sensul că nu intervine o moleculă de apă în etapa determinantă de viteză.

Viteza reacției de hidroliză a zaharozei este mult mai mare decît a celorlalte dizaharide, anume este de circa 1000 de ori mai mare decît a celobiozei.

Hidroxilii din zaharoză au un caracter puțin mai acid decît hidroxilii alcoolici obișnuiți: cu baze de felul hidroxidului de calciu sau de stronțiu, zaharoza formează alcoxizi (zaharați) insolubili în apă.

Maltoza (v. structura și unele proprietăți la p. 279) a fost identificată în multe plante, dar totdeauna în cantități mici, fără însemnătate practică. Forma cristalizată obișnuită este monohidratul anomerului β; p.t. 102—103°. Maltoza se obține industrial, pe scară mare, prin hidroliza enzimatică a amidonului (p. 312) și servește ca intermediar în fabricarea berei și a etanolului (vol. I). Enzima care scindează maltoza în glucoză (p. 282), α-glicozidaza, sau *maltaza*, se găsește în drojdia de bere, în salivă, în sucul pancreatic și în cel intestinal. Maltoza este fermentată ușor de drojdie.

Celobioza, p.t. 225° (anomerul β) (v. structura și unele proprietăți la p. 280) se obține sub formă de octaacetat prin acetoliza celulozei cu anhidridă acetică și acid sulfuric (Franchimont, 1879). Deacetilarea octaacetatului reușește cel mai bine, după metoda lui Zemplen, amestecînd soluția sa în cloroform, cu o soluție de puțin sodiu metalic într-un exces de metanol. Sub acțiunea catalitică a metoxidului de sodiu are loc transesterificare, cu formare de acetat de metil și de celobioză liberă.

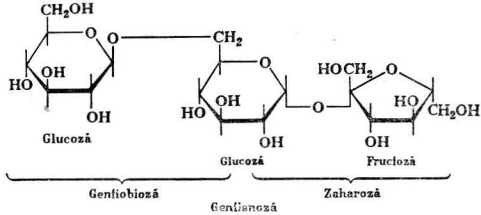
Celobioza nu este fermentată de drojdie; ea este scindată în două molecule de glucoză, de către β-glicozidaza din emulsină. Animalele superioare nu pot folosi celobioza ca aliment, din lipsa unei enzime capabile să o hidrolizeze. Melcii, omizile, viermii și multe microorganisme posedă o *celobiază*, precum și o enzimă care hidrolizează celuloza la celobioză *(celulază)*, ceea ce permite acestor viețuitoare să digere celuloza.

Lactoza, o galactozido-glucoză reducătoare (v. structura și unele proprietăți p. 281) cristalizează la temperatura camerei în anomerul α (monohidrat, p.t. 202°; $[\alpha]_D$ +85° → 55°), iar peste 93° în anomerul β (anhidru, p. t. 252°; $[\alpha]_D$ +35° → 55°). Lactoza este conținută în lapte în concentrație de 4—6% și se izolează prin concentrarea zerului. Formează cristale mărunte,

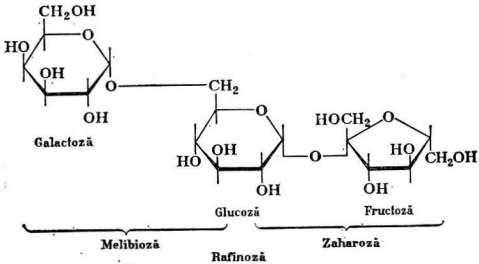
nisipoase, abia dulci. Lactoza se formează în glanda mamară din D-glucoza singelui, care suferă deci o inversie la unul din atomii asimetrici. Lactoza nu este fermentată de drojdii decît după o acomodare de mai multe generații; este însă transformată ușor în acid lactic de bacilii lactici.

Trizaharide și tetrazaharide. În natură se găsesc puține tri- și tetrazaharide, dintre care vom menționa aici cîteva.

Gentianoza este o trizaharidă nereducătoare izolată din gențiana galbenă și din alte specii de gențiane. Structura se poate deduce din acțiunea enzimelor, căci emulsina desprinde o moleculă de glucoză și dă zaharoză, iar invertaza elimină fructoză și dă gentiobioză:



Rafinoza, o trizaharidă nereducătoare, a fost izolată din semințele de bumbac și din sfeclă, se obține însă cel mai bine din melasă, în care se concentrează în cursul fabricării zahărului. Prin hidroliză totală, rafinoza dă cîte o moleculă de galactoză, glucoză și fructoză. Invertaza o transformă în dizaharida *melibioză* și în fructoză; emulsina (care acționează în acest caz prin α-galactozidaza pe care o conține) desprinde restul de galactoză și dă zaharoză. Melibioza a fost studiată prin metodele folosite în clasa dizaharidelor, ajungîndu-se la o structură analoagă cu a gentiobiozei (legătură α-glicozidică 1—6, între galactoză și glucoză). De aici rezultă pentru rafinoză, structura:



Stahioza este o tetrazaharidă, singura mai bine cunoscută pînă în prezent: se găsește în tuberculele de *Stachys tuberifera*, în fasole, în soia, în trifoiul roșu și în măzăriche. Stahioza este nereducătoare și dă, prin hidroliză cu invertază, D-fructoză și trizaharida *manninotrioza*.

Aceasta are proprietăți reducătoare și trece, prin hidroliză cu acizi diluați, în D-glucoză și în două molecule de D-galactoză. Grupa reducătoare se află în restul de glucoză. Stahioza are deci următoarea structură:

$$\underbrace{C_6H_{11}O_5\text{—}O\text{—}C_6H_{10}O_4\text{—}O\text{—}C_6H_{10}O_4}_{\text{maninotrioză}}\text{—}O\text{—}C_6H_{11}O_5$$

galactoză galactoză glucoză fructoză

D. POLIZAHARIDE

Hidrații de carbon care alcătuiesc grupa polizaharidelor au structură macromoleculară. Polizaharidele sînt mult răspîndite în natură, mai ales în vegetale. Celuloza este, dintre toate combinațiile organice, aceea care se întîlnește în cele mai mari cantități pe glob.

Prin hidroliză, polizaharidele se transformă în monozaharide. Se găsesc în natură polizaharide compuse din hexoze, din pentoze și din derivați ai celor dintîi. Cele mai însemnate sînt cele două polizaharide derivînd de la D-glucoză, *celuloza* și *amidonul*. Se mai întîlnesc, în vegetale, polizaharide compuse din D-galactoză, D-manoză și D-fructoză, care poartă numele generic de *galactozani*, *manani* și *fructozani*. Pentozanii cei mai răspîndiți sînt *xilanii* și *arabanii*. *Pectinele* conțin o polizaharidă alcătuită din resturi de acid galacturonic. Mult răspîndite în natură sînt și unele polizaharide compuse din două sau mai multe monozaharide diferite.

Nu toate polizaharidele au aceeași funcțiune în plantă: unele servesc ca *rezerve* de hidrați de carbon pentru embrion sau chiar pentru planta însăși. Printre acestea se numără amidonul și fructozanii. Alte polizaharide, numite „de schelet", au rolul de a conferi *soliditate mecanică* organelor în care se găsesc. Cea mai importantă dintre acestea este celuloza.

Celuloza

Celuloza este materialul din care sînt construiți pereții celulelor vegetale. Se găsește adesea în plante în formă de *fibre*. Ea este intim amestecată cu cantități variabile de materii străine (incruste), anume cu alte polizaharide, cu lignină, grăsimi, rășini și cu substanțe minerale. Îndepărtarea acestor materii străine nu este posibilă fără o modificare, mai mult sau mai puțin înaintată, a celulozei. Cea mai pură celuloză este aceea din fibrele vegetale textile, cum sînt perii semințelor de bumbac, fibrele din tulpina de ramie (crescînd în Asia orientală) și fibrele de in.

Pentru prepararea celulozei pure se pornește de la bumbac, al cărui conținut în celuloză trece de 90%. Bumbacul se spală în condiții blînde cu săpun, apoi cu hidroxid de sodiu și se albește cu hipoclorit de sodiu. Dacă se urmărește izolarea celulozei într-o stare cît mai apropiată de cea naturală, se evită în operațiile de purificare întrebuințarea agenților oxidanți, și chiar tratarea cu hidroxid de sodiu se execută în absența oxigenului din aer, care în aceste condiții vatămă molecula celulozei.

Celuloza „pură" conține 99,8% celuloză insolubilă în hidroxid de sodiu de 17,5% (numită α-celuloză, v. p. 303). Puterea reducătoare față de soluția Fehling este minimă (cantitatea de cupru, în grame, redusă de 100 g celuloză, „indicele de cupru", este de 0,17). Această celuloză conține totuși încă 0,26% cenușă. Despre celuloza din lemn v. p. 301.

Structura celulozei. 1. Prin hidroliză cu acid clorhidric suprasaturat, celuloza se desface aproape cantitativ (96,5%), în D-glucoză (Willstaetter). Se poate admite, deci, că această polizaharidă este compusă numai din resturi de D-glucoză.

2. Prin hidroliză în condiții diferite, tot cu acid clorhidric, se formează alături de glucoză o dizaharidă, *celobioza*, o trizaharidă, *celotrioza*, o tetrazaharidă, *celotetraoza*, precum și o oligozaharidă mai înaltă, probabil o hexazaharidă (Zechmeister). Aceste combinații cristalizate (celodextrine) sînt fragmente ale macromoleculei primitive de celuloză. Puterea rotatorie mică a acestor compuși este o indicație că resturile de glucoză care le compun sînt legate β-glicozidic.

Celuloza suferă prin tratare cu anhidridă acetică și clorură de zinc sau acid sulfuric o acetoliză, ducînd la *octaacetilcelobioză*. Afară de aceasta se mai formează și derivații acetilați ai celotriozei și ai celotetraozei. Celobioza se formează, de asemenea, din celuloză, și sub influența unei enzime, celulaza.

3. Formula empirică a celulozei este $C_6H_{10}O_5$. Faptul că celuloza nu se topește la încălzire, ci se descompune, apoi caracterul coloid al soluțiilor acestei substanțe sînt semnele unei structuri macromoleculare. Ne putem imagina deci molecula de celuloză rezultată din împreunarea unui număr mai mare de molecule de glucoză, prin eliminare de apă:

$$n\ C_6H_{12}O_6 \longrightarrow (n-1)\ H_2O + (C_6H_{10}O_5)_nH_2O$$

Cum n (gradul de polimerizare) este mare, molecula de apă din formula de mai sus nu poate fi decelată cu ajutorul analizei elementare, așa că formula celulozei este destul de exact redată prin: $(C_6H_{10}O_5)_n$.

4. Fiecare rest $C_6H_{10}O_5$ al moleculei de celuloză, provenit dintr-o glucoză, conține trei grupe OH alcoolice. Aceasta se deduce din faptul că celuloza se poate transforma într-un triacetil-derivat, într-un trimetil-derivat și în

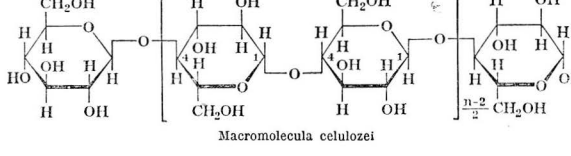
$[C_6H_7O_2(OCOCH_3)_3]_n$ Triacetilceluloză — $[C_6H_7O_2(OCH_3)_3]_n$ Trimetilceluloză

alți esteri și eteri. Și acești compuși au structură macromoleculară, căci nu se topesc la încălzire, ci se carbonizează cînd sînt încălziți peste 300°. Prin hidroliza trimetilcelulozei, cu acizi, se obține 2,3,6-trimetilglucoza, la fel ca din octametilmaltoză (p. 279) și din octametilcelobioză.

5. În celobioză cele două resturi de glucoză sînt conținute în forma piranozică și sînt unite prin legături β-glicozidice. Unul din resturile de β-D-glucoză este legat prin hidroxilul său glicozidic, de la C^1, de hidroxilul din poziția 4 a celuilalt rest de D-glucoză. Se poate admite că toate resturile de glucoză, din macromolecula celulozei, sînt unite între ele în pozițiile 1,4, prin legături β-glicozidice. Dacă celuloza ar conține legături α-glicozidice, acestea

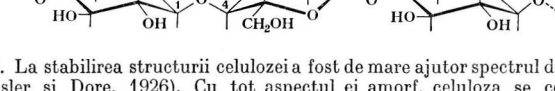
ar putea fi ușor recunoscute, căci ele se hidrolizează mult mai repede (maltoza se hidrolizează cu viteză mai mare decît celobioza).

Din toate acestea rezultă că celuloza este compusă din *macromolecule filiforme*, în care resturile de D-glucopiranoză sînt unite β-glicozidic, în pozițiile 1,4, prin atomi de oxigen, și sînt deci rotite, unul față de altul, cu 180° (Haworth, Freudenberg):



Macromolecula celulozei

Dacă se ține seama și de *conformația* ciclurilor de D-glucopiranoză (v.p. 220), legate β-glicozidic, se ajunge la următoarea formulă reprezentînd un fragment dintr-o macromoleculă de celuloză:



6. La stabilirea structurii celulozei a fost de mare ajutor spectrul de raze X (Sponsler și Dore, 1926). Cu tot aspectul ei amorf, celuloza se comportă față de razele X ca o substanță cristalină. Celula elementară a rețelei cristaline este străbătută de cinci macromolecule. Dimensiunile celulei elementare sînt indicate în figura 10 (p. 292). Perioada de identitate, în sensul lungimii fibrei *(b)*, este de 10,3 Å și corespunde lungimii unui rest de celobioză, ținîndu-se seamă de forma scaun a inelelor din resturile de glucoză (O, Hassel).

Spectrul de raze X este interpretat cel mai bine (după K.H. Meyer, 1937) prin ipoteza că macromoleculele vecine paralele din fibră sînt orientate alternativ în sens opus, așa cum se arată în figura 10. O confirmare prin altă metodă a acestei orientări alternante a macromoleculelor lipsește pînă acum. Celulozele din diferite plante au spectre de raze X identice.

Spre deosebire de cristalele combinațiilor cu molecule mici obișnuite, care cuprind o singură sau mai multe molecule în celula elementară, macromolecula celulozei nu este conținută într-o singură celulă elementară, ci se prelungește prin multe celule. Prin metoda razelor X nu se poate determina lungimea macromoleculelor celulozei. Acestea au lungimi inegale și sînt astfel repartizate în fibre, încît marginile lor nu sînt situate într-un plan și deci nu dau naștere unor pete de interferență în spectrul de raze X.

Din cercetarea spectrelor de raze X mai rezultă că macromoleculele nu sînt așezate paralel pe toată lungimea lor, ci numai în anumite regiuni numite *cristalite*. În alte regiuni macromoleculele au o așezare neregulată, amorfă,

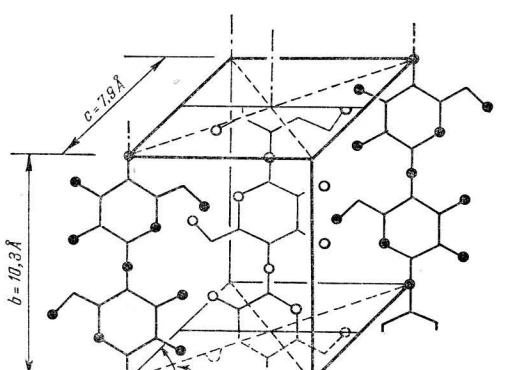


Fig. 10. Reprezentarea spațială a celulei elementare a celulozei.

lăsînd goluri între ele (v. fig. 11). După cum petele din spectrul de raze X sînt nete sau difuze se poate deduce gradul de orientare, mai mult sau mai puțin avansat, al macromoleculelor. Cu cît cristalitele reprezintă un procent mai mare din totalul fibrei, cu atît rezistența mecanică a fibrei este mai bună. Mai multe cristalite (numite și *microfibrile* sau *miceli*) formează o *fibrilă*; aceasta este componenta vizibilă la microscop a fibrei. Figura 12 este reproducerea unei fotografii, obținută cu microscopul electronic, a unei fibrile de celuloză.

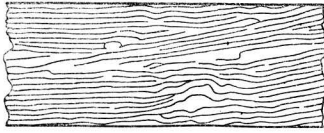


Fig. 11. Schemă reprezentînd porțiuni cristaline, cu orientare paralelă a macromoleculelor, și porțiuni amorfe, în fibrila de celuloză.

7. *Determinarea gradului de polimerizare.* Pentru cunoașterea structurii celulozei este necesar să se determine numărul de resturi de glucoză, $C_6H_{10}O_5$, ce fac parte din macromoleculă, adică gradul de polimerizare, *n*. (Deși celuloza rezultă dintr-o reacție de policondensare, se utilizează și în cazul acesta termenul *grad de polimerizare*, prin analogie cu polimerii vinilici.) Gradul de polimerizare se poate afla din greutatea moleculară, prin împărțirea acesteia la greutatea unui rest, $C_6H_{10}O_5$, care este 162.

În orice determinare de greutate moleculară trebuie să se țină seama de faptul că macromoleculele celulozei native (ca dealtfel ale celor mai

multe combinații macromoleculare naturale sau sintetice) nu sînt egale între ele. Mai mult încă decît celuloza nativă, celuloza tratată prin diverse procedee tehnice (dizolvare urmată de precipitare, albire etc.) și la fel derivații celulozei (esterii, eterii) sînt amestecuri compuse din macromolecule construite după același principiu, dar de lungime diferită, deci neomogene în ce privește gradul de polimerizare (*combinații polidisperse*). Prin metodele pentru determinarea greutății moleculare se măsoară deci *greutăți moleculare medii* și, din acestea, se calculează *grade de polimerizare medii*.

Metodele pentru determinarea greutății moleculare la compușii macromoleculari au fost expuse în vol. I.

Metoda presiunii osmotice, deși cea mai sigură pentru astfel de determinări, nu este aplicabilă direct în cazul celulozei, fiindcă membranele semipermeabile utilizate în această metodă sînt de obicei tocmai membrane de celuloză (celofan), ce nu pot fi puse în contact cu dizolvanții celulozei. Metoda aceasta este însă de mare utilitate pentru stabilirea etaloanelor necesare în metoda viscozității.

Metoda viscozității, introdusă de Staudinger, se bazează pe relația simplă dintre viscozitatea intrinsecă $[\eta]$, a soluției de celuloză, și greutatea moleculară (M):

$$[\eta] = K_m M$$

sau pe alte relații empirice asemănătoare.

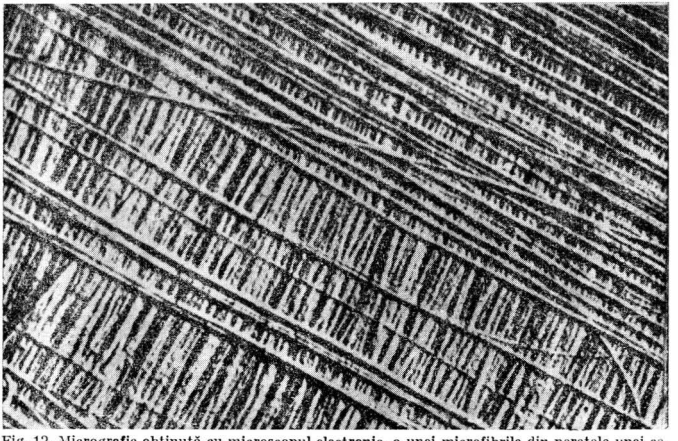


Fig. 12. Micrografie obținută cu microscopul electronic, a unei microfibrile din peretele unei celule de *Chaetomorpha melagonium* (mărire 30 000; umbrită cu Pd-Au). Microfibrilele au diametre de circa 200 Å și sînt așezate în două straturi, încrucișate la circa 90° (după R. D. Preston).

Viscozitatea soluțiilor de celuloză se determină ușor, cu o aparatură simplă. Se lucrează fie cu o soluție de celuloză în reactivul de oxid cupric și amoniac, „soluția cuproxam" (v. p. 299), fie, după o metodă mai nouă, cu o soluție de oxid cupric în etilendiamină.

Pentru aplicarea metodei trebuie să se cunoască constanta K_m. Aceasta se află pornindu-se de la un derivat al celulozei solubil într-un dizolvant nepolar. Se determină greutatea moleculară a acestui derivat prin metoda osmotică și apoi se prepară, *din aceeași mostră de celuloză*, o soluție în cuproxam și se determină viscozitatea acesteia. Cunoscîndu-se M, constanta K_m rezultă din ecuația de mai sus. Derivatul de celuloză, folosit în această operație de determinare a constantei, trebuie să fie obținut fireşte printr-o reacție în care nu se modifică gradul de polimerizare, n, al celulozei. Dacă se iau anumite precauții, condiția este îndeplinită de trinitratul de celuloză, ale cărui soluții în acetonă se pretează bine la determinări osmotice.

Operațiile acestea au fost efectuate pe numeroase celuloze naturale și tehnice. În tabela 11 se indică o serie de astfel de determinări (după H. Mark și colaboratori, 1953). (Valorile constantei K_m, ale soluțiilor în CuO-Et. diam., ce rezultă din aceste determinări, prin comparație cu greutățile moleculare determinate osmotic la nitrații respectivi, sînt: $8{,}07 \cdot 10^{-3}$ pentru n pînă la 300 și $6{,}4 \cdot 10^{-3}$ pentru $n = 300-3\,000$.)

Tabela 11

Greutăți moleculare și grade de polimerizare, ale unor celuloze tehnice

	Greutate moleculară		Grad de polimerizare n
	Osmotic cu trinitrat de celuloză în acetonă	Viscozimetric cu celuloză în CuO-Et. diam.	
Mătase viscoză	34 000	18 600	115
Linters, tratat [1]	54 000	29 000	180
Mătase viscoză	80 000	43 000	265
Mătase (cord) p. anvelope	90 000	49 000	300
Mătase (cord) p. anvelope	137 000	74 000	460
Linters tratat [1]	165 000	89 000	550
Celuloză din lemn	194 000	105 000	650
Celuloză din lemn, 91,5 α	240 000	130 000	800
Celuloză din lemn, 94,5 α	270 000	146 000	900
Linters	292 000	158 000	975
Celuloză din lemn, 99 α	300 000	162 000	1 000
Celuloză din lemn, specială	375 000	203 000	1 250
Linters pentru acetilare	430 000	232 000	1 430
Linters	530 000	286 000	1 765
Bumbac pentru nitrare	700 000	378 000	2 330
Linters neînălbit	810 000	438 000	2 700
Linters neînălbit	1 000 000	541 000	3 330

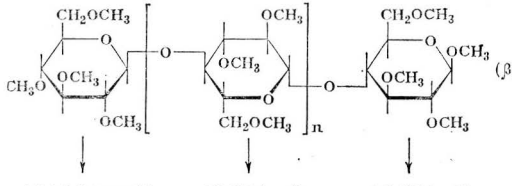
[1] recuperat din alcali-celuloză maturată. Prin *linters* se desemnează fibrele scurte (1–5 mm), inapte pentru scopuri textile dar adecvate pentru prelucrare chimică, ce însoțesc fibrele normale (30–50mm) pe fructul bumbacului.

Metoda viscozității (bazată indirect pe determinări osmotice) este metoda cea mai mult utilizată în tehnică, pentru determinarea greutății moleculare a celulozei.

Alte două metode fizice, *metoda difracției luminii* (Debye) și *metoda ultracentrifugării* (Svedberg și Gralen) au fost de asemenea aplicate la determinarea greutății moleculare a celulozei. Metoda ultracentrifugării duce la valori ale greutății moleculare mult mai mari decît cele obținute la aceleași mostre de celuloză prin metoda viscozității. Cauza acestor divergențe este încă nelămurită; este posibil ca în soluția folosită în determinările cu ultracentrifuga să se producă asociații moleculare, ce nu au loc în soluțiile foarte diluate, utilizate de metoda viscozimetrică.

Metodele chimice pentru determinarea greutății moleculare prezintă un deosebit interes, fiindcă fac posibilă o verificare a rezultatelor metodelor fizice.

Metoda grupelor marginale (Haworth, 1928) pornește de la celuloză complet metilată. Din formulă (p. 291) se vede că toate resturile de glucoză din molecula conțin trei grupe OH alcoolice, cu excepția restului de glucoză de la marginea nereducătoare a moleculei, care conține patru grupe OH. Prin hidroliza acidă a celulozei complet metilate se va obține deci, alături de multă 2,3,6-trimetilglucoză, puțină 2,3,4,6-tetrametilglucoză (restul de glucoză de la marginea reducătoare a moleculei dă tot trimetilglucoză, căci grupa CH_3 de la hidroxilul glicozidic se elimină la hidroliza acidă):



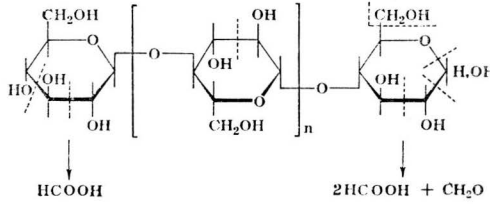
Din proporția de tetrametilglucoză, față de trimetilglucoza formată, se poate ușor calcula gradul de polimerizare al celulozei inițiale.

Metoda a fost aplicată întîi la o trimetil-celuloză preparată dintr-un acetat de celuloză tehnic. S-a lucrat în modul acesta din cauză că celuloza nativă este greu de metilat complet, în timp ce acetatul de celuloză se transformă ușor în trimetil-celuloză prin tratare cu sulfat de metil și alcalii. S-a obținut astfel un produs ce dădea la hidroliză 0,6% tetrametil-glucoză. De aici rezultă, pentru trimetil-celuloza inițială, gradul de polimerizare circa 200, o valoare plauzibilă pentru un material tehnic de acest fel. Încercările de a extinde metoda la celuloză nativă au arătat la început că nu se obțin cantități dozabile de tetrametil-glucoză. În realitate procentul de tetrametil-glucoză formată este foarte mic (0,05% la o celuloză cu gradul de polimerizare 2000). Perfecționîndu-se tehnica de determinare a tetrametil-glucozei, prin folosirea cromatografiei pe hîrtie, s-a reușit punerea în evidență a grupelor marginale chiar la celuloze cu greutate moleculară mare (McGilvray, 1953). Greutățile moleculare determinate astfel sînt compatibile cu cele măsurate osmotic și viscozimetric. Din aceste lucrări reiese că macromoleculele celulozei au catene liniare foarte lungi neramificate și neciclice.

S-au făcut și încercări de a determina grupele aldehidice (semiacetalice) de la marginea reducătoare a macromoleculei de celuloză, utilizînd de exemplu titrarea cu iod în soluție alcalină (v. p. 224). Rezultatele obținute au fost în general nesatisfăcătoare din cauza unor reacții secundare.

Toate metodele pentru determinarea greutății moleculare a celulozei care folosesc soluții bazice (cum sînt soluții cuproxam sau soluții de hidroxid de sodiu, în metoda metilării) suferă din cauza intervenției oxigenului din aer, care produce o rupere a macromoleculelor. De aceea, la aplicarea acestor metode, se lucrează într-o atmosferă de gaz inert.

Tot în categoria metodelor chimice pentru determinarea greutății moleculare se clasează *metoda oxidării cu acid periodic*. În timp ce toate resturile macromoleculei sînt atacate de acest oxidant (fiindcă au două grupe OH vecine), numai grupele marginale dau acid formic și anume grupa nereducătoare o moleculă, iar grupa reducătoare două (aceasta din urmă mai dă naștere și unei molecule de formaldehidă) (v. p. 227). Prin dozarea acidului formic se poate deci aprecia mărimea macromoleculei:



O celuloză, cercetată pe această cale, a arătat gradul de polimerizare 1000 (Hirst, 1945).

8. *Discuția structurii celulozei.* Un număr mare de fapte dovedesc că celuloza este compusă din macromolecule filiforme, construite din resturi de D-glucopiranoză, unite β-glucozidic prin pozițiile 1,4, în modul formulat la p. 291. Gradul de polimerizare al celulozei naturale este de cel puțin 3000 (la fibrele de in, iută și ramie). Ținînd seamă de dimensiunile celulei elementare (fig. 10, p. 292), o macromoleculă cu acest grad de polimerizare are, în stare întinsă, lungimea de 1,5μ și ar putea fi văzută la microscop, dacă nu ar fi atît de subțire.

Un alt fapt important, ce se desprinde din tabela p. 294, este marea variație a greutății moleculare la diferitele celuloze. Termenul *celuloză* nu desemnează deci un compus unitar, ca în cazul substanțelor pure obișnuite, ci o categorie de substanțe cu molecule construite după același principiu, dar variind considerabil prin mărimea lor. Varietatea aceasta de grade de polimerizare se explică prin ușurința relativă cu care se rup macromoleculele celulozei prin hidroliză acidă, oxidare sau chiar numai prin mijloace mecanice (de ex. prin ultrasunet sau în moara coloidă, în care fibra de bumbac este pulverizată pînă la particule de 0,1 μ și chiar mai mici).

Acizii, de exemplu acidul sulfuric normal, la temperatura de 53°, dă produși de hidroliză (hidroceluloze, v. p. 299), cu grade de polimerizare cu atît mai mici, cu cît acțiunea acidului a fost mai lungă (Staudinger):

Timp, în ore:	0	1	6	24	120	1200
Grad de polimerizare, n:	1710	790	445	270	175	150

Se obține astfel *o serie polimer-omoloagă* de celuloze.

În diferitele procedee tehnice în care celuloza este tratată cu acizi, sau vine în contact simultan cu baze tari și cu oxigen molecular, de exemplu în cursul albirii cu o soluție bazică de hipoclorit, se produc ruperi ale macromoleculelor, cu o scădere corespunzătoare a gradului de polimerizare (bazele singure nu hidrolizează legăturile glicozidice din celuloză). Celuloza din lemn are grade de polimerizare mai mici decît celuloza din bumbac și in, din cauza tratamentului energic la care este supusă în cursul fabricării.

Celulozele cu grade de polimerizare diferite se deosebesc prin anumite proprietăți fizice ale lor, de ex. prin rezistența mecanică, îmbibarea cu dizolvanți și solubilitate. Proprietățile chimice nu sînt influențate decît puțin de mărimea macromoleculei; seriile polimer-omoloage se aseamănă deci, în această privință, cu seriile omoloage obișnuite.

Proprietăți fizice și reacții. 1. Celuloza nu are punct de topire; încălzită în absența aerului se carbonizează; încălzită sub presiune redusă, în anumite condiții, suferă depolimerizare, trecînd în glucozan (p. 233).

2. *Rezistența mecanică* mare, la rupere, este o calitate a fibrelor de celuloză, esențială pentru funcțiunea lor în plantă și pentru utilizarea lor ca materie primă pentru textile. Rezistența este determinată, în primul rînd, de lungimea macromoleculelor, în al doilea rînd, de orientarea lor paralelă. Macromoleculele sînt unite între ele, în porțiunile cu orientare paralelă ale fibrei (în cristalite, v. p. 291), prin legături de hidrogen între grupele HO. Aceste legături transversale față de axa fibrei sînt slabe dar numeroase, așa că acțiunea lor se însumează; ele contribuie la rezistența mecanică generală a fibrei, împiedicînd alunecarea macromoleculelor unele în raport cu altele. Mătasea artificială este mai puțin rezistentă la tracțiune decît fibra de bumbac naturală, nu numai din cauză că macromoleculele ei sînt mai scurte, dar mai ales din cauză că macromoleculele sînt orientate paralel pe porțiuni mai puțin extinse decît în fibra naturală.

Celulozele degradate, cu grad de polimerizare mai mic decît 100, nu pot forma fibre sau filme. Cînd n are valori între 200 și 500, rezistența la tracțiune se mărește mult; cînd n are valori între 500 și 700, rezistența se mărește numai puțin. Celulozele cu $n > 700$ au aproape aceeași rezistență la tracțiune ca fibrele naturale cu grad de polimerizare mare. Din cauza aceasta nu se fabrică fibre artificiale cu n mai mare decît 500 (ceea ce dealtfel ar prezenta dificultăți din cauza viscozității mari a soluțiilor respective). Cele mai multe fibre artificiale au grade de polimerizare cuprinse între 250 și 500.

3. *Îmbibare și dizolvare. a.* O proprietate neașteptată a celulozei este completa ei insolubilitate în apă. Marele număr de atomi de oxigen din moleculă (cîte trei grupe HO alcoolice și doi atomi O cu funcție de eter, la fiecare

rest de glucoză) ar motiva dimpotrivă o mare solubilitate în apă, prin analogie cu alți compuși polihidroxilici.

Insolubilitatea în apă este determinată de numărul mare de legături de hidrogen dintre macromolecule. Apa nu este capabilă să rupă aceste legături și să solvateze macromoleculele. Dizolvarea substanțelor compuse din macromolecule filiforme este precedată de o îmbibare sau umflare, în cursul căreia macromoleculele se înconjură cu molecule de dizolvant și se depărtează progresiv unele de altele pînă ajung să se miște liber în soluție. Este evident că apa nu poate efectua o asemenea îmbibare completă a macromoleculelor celulozei.

Apa produce numai o *îmbibare limitată* a celulozei. Păstrate în aer de umiditate normală, fibrele de celuloză absorb 7—8% apă. Cantitatea de apă absorbită crește la 22—24% cînd aerul este saturat cu vapori de apă. Celuloza este deci higroscopică. Această îmbibare provoacă o mică creștere a diametrului fibrei, lungimea rămînînd neschimbată. Spectrul de raze X al celulozei îmbibate cu apă este identic cu al celulozei uscate; apa se fixează deci numai la partea exterioară a cristalitelor ajungînd cel mult pînă în regiunile amorfe, mai puțin compacte, ale fibrei (v. fig. 11). Coloranții se fixează tot numai pe suprafața exterioară a cristalitelor și în regiunile neparalele ale fibrei.

b. Soluțiile de hidroxid de sodiu produc o îmbibare a fibrei de celuloză mult mai puternică decît apa, dar tot limitată. S-a dovedit (prin spectre de raze X) că soluțiile de hidroxid de sodiu de concentrație peste 10% pătrund și în interiorul cristalitelor („îmbibare intramicelară").

Pe acest fenomen se bazează procedeul tehnic al *mercerizării*. Fibra de bumbac puternic întinsă (spre a evita scurtarea produsă de umflarea excesivă) se tratează cu o soluție de hidroxid de sodiu de circa 17%, care cauzează o îmbibare puternică. După aceea, hidroxidul de sodiu se îndepărtează complet prin spălare cu apă.

Fibra mercerizată este lucioasă și fixează mai bine apa (30—50%) și coloranții, decît fibra inițială. Prin operația mercerizării, celuloza se transformă în *hidrat-celuloză* (v. mai jos).

c. Între soluția concentrată de hidroxid de sodiu și celuloză se produce o reacție în care se formează *celuloză sodată* („alcali-celuloză"). Reacția este o neutralizare:

$$>C—OH + HO^- \rightleftharpoons >C—O^- + H_2O$$

iar celuloza sodată are caracterul unui alcoxid, căci ea reacționează cu sulfatul de metil și cu sulfura de carbon întocmai ca alcoxizii obținuți din alcoolii simpli. Celuloza sodată ce ia naștere în aceste condiții are compoziția: 1 mol $C_6H_{10}O_5$: 1 mol NaOH. Cu apă în exces celuloza sodată suferă hidroliză, ca orice alcoxid, regenerînd celuloza (sau mai exact hidrat-celuloză).

Faptul că soluția de hidroxid de sodiu îmbibă mult mai tare celuloza decît apa curată se explică prin aceea că anionul format, fiind macromolecular, nu se poate deplasa liber în soluție. De aceea, cationii Na^+, atrași de anion, pătrund printre macromolecule, aducînd firește cu ei apa de solvatare (echi-

libru Donnan). Prin aceasta macromoleculele se depărtează unele de altele, fibra se umflă.

d. Dacă volumul cationului este destul de mare sau cationul este puternic hidratat sau, în sfîrşit, gradul de polimerizare al celulozei este mic, îmbibarea progresează pînă ce macromoleculele pierd contactul unele cu altele, se dizolvă. Unele baze cuaternare de amoniu, cum sînt hidroxidul de dibenzil-dietil-amoniu şi hidroxidul de tetraetil-amoniu, cu cationi voluminoşi (nu însă hidroxidul de tetrametil-amoniu, cu volum mai mic) dizolvă celuloza nativă.

Celulozele degradate (cu grad de polimerizare n sub 300) se dizolvă chiar în NaOH 2,5 N, rece (la cald solubilitatea scade mult din cauza deshidratării cationului). Hidroxidul de litiu, cu un cation mai puternic hidratat decît al hidroxidului de sodiu şi deci cu volum mai mare, dizolvă celuloze pînă la n circa 470.

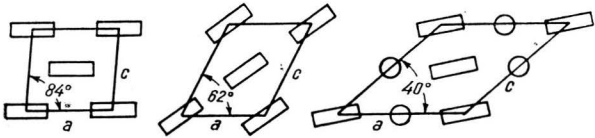
e. Dizolvantul clasic al celulozei, *soluţia cuproxam*, se obţine prin dizolvarea hidroxidului cupric, $Cu(OH)_2$, într-o soluţie concentrată de amoniac (Schweizer, 1857). Această soluţie conţine hidroxid tetrammino-cupric, $[Cu(NH_3)_4]^{2+}\ 2HO^-$, care este o bază puternică. Dizolvarea celulozei în acest reactiv, precedată de o îmbibare puternică, este datorită cel puţin în prima fază tot volumului mare al cationului. Amoniacul poate fi înlocuit prin unele amine (p. 294). Prin diluarea acestor soluţii cu apă sau prin neutralizare cu acizi diluaţi ele precipită hidrat-celuloză. Sînt indicaţii experimentale că se formează un complex între cupru şi două grupe HO vecine ale resturilor de glucoză din celuloză, dar structura exactă a acestor complecşi nu este cunoscută.

f. Mai trebuie adăugat că nu numai bazele, ci şi oxiacizii anorganici concentraţi, ca acidul fosforic, acidul sulfuric şi soluţia de clorură de zinc, îmbibă puternic şi dizolvă celuloza. Totodată se produce degradare hidrolitică rapidă (mai încetă la acidul fosforic). Aşa de exemplu, prin tratarea hîrtiei cu acid sulfuric conc., celuloza se îmbibă mult şi o parte din ea se hidrolizează dînd celuloze cu grade de polimerizare mici, hemicoloide, cleioase, care, după spălarea acidului cu apă, lipesc fibrele de celuloză în tre ele. Se obţine astfel o hîrtie translucidă, impermeabilă, pergamentul. Cartonul îmbibat cu o soluţie de clorură de zinc, apoi presat puternic şi spălat cu apă, dă naştere, în mod asemănător, unui material dur şi rezistent, *fibra vulcan*, întrebuinţat la fabricarea de geamantane şi roţi dinţate.

Dacă se prelungeşte acţiunea acidului sulfuric conc. sau a clorurii de zinc asupra celulozei, aceasta se dizolvă. Prin precipitarea cu apă se obţin celuloze cu grad de polimerizare mic şi neunitar (*hidroceluloze*).

4. *Hidrat-celuloză. Oxiceluloză.* Numele (nepotrivit) de hidrat-celuloză se aplică celulozei precipitate din soluţiile ei bazice, despre care s-a vorbit mai sus, sau din viscoză (p. 303), precum şi bumbacului mercerizat, adică unor materiale de mare însemnătate tehnică. Din punct de vedere chimic această celuloză regenerată se deosebeşte de cea naturală numai prin reactivitate puţin mai mare. Gradul de polimerizare este în general neschimbat sau numai puţin micşorat. Spectrul de raze X este însă diferit. În figura 13 sînt reprezentate secţiuni transversale (secţiuni *a*/*c*, în fig. 10) prin celulele elementare ale

celulozei native, ale hidrat-celulozei și ale celulozei sodate (dreptunghiurile mici reprezintă cele cinci macromolecule dintr-o celulă elementară, iar cercurile ioni de sodiu).



Celuloză nativă
$a = 8{,}3$ Å; $c = 7{,}9$ Å; $\beta = 84°$

Hidrat-celuloză
$a = 8{,}1$ Å; $c = 9{,}1$ Å; $\beta = 62°$

Celuloză sodată I
$a = 12{,}8$ Å; $c = 13{,}2$ Å; $\beta = 40°$

Fig. 13.

Termenul de *oxiceluloză*, imperfect definit, se aplică celulozei care a suferit alterări prin oxidare. Acestea se produc ușor mai ales în prezența bazelor (v. p. 297), de exemplu la albirea, obișnuită în tehnică, cu hipocloriți.

Acțiuni chimice minore pot produce o scădere considerabilă a gradului de polimerizare. Pentru a rupe o macromoleculă de celuloză (probabil între atomii 2 și 3 ai unui rest de glucoză) sînt necesari patru atomi de oxigen. Admițînd o celuloză cu gradul de polimerizare $n = 3\,000$ (gr. mol. = 486 000), se vede ușor că 64 g oxigen pot reduce la jumătate gradul de polimerizare a 486 kg fibră. Din cauza aceasta, modificările chimice suferite de celuloză, la trecerea în oxiceluloze sau în hidroceluloze, nu pot fi decelate prin metode analitice chimice. Ele pot fi însă ușor constatate prin metode fizico-mecanice, de ex. prin scăderea rezistenței la rupere etc.

5. *Derivați ai celulozei.* Celuloza formează eteri și esteri, ultimii atît cu acizi anorganici cît și organici. Mulți dintre ei au mare importanță tehnică.

Fiecare rest de glucoză, din macromolecula de celuloză, conține trei grupe hidroxil, care pot fi alchilate sau acilate total, sau parțial, numai două sau una singură. În asemenea reacții de substituție incompletă, grupele HO ce reacționează pot fi repartizate neuniform, de-a lungul macromoleculei sau a fibrei, ceea ce se întîmplă mai ales atunci cînd îmbibarea fibrei cu reactant, înainte de reacție, nu a fost completă. Reacțiile macromoleculelor și fibrilelor de celuloză au deci un caracter local *(reacții topochimice)*.

La produșii de acilare sau alchilare incompletă ai celulozei s-au observat unele anomalii aparente ale solubilității. La acetilarea blîndă, progresivă, a celulozei se obțin întîi produși mai solubili în apă, în loc ca solubilitatea să scadă, cum ar fi de așteptat din cauza impuținării grupelor hidroxil. Cînd substituția atinge proporția: o grupă acetil la un rest de glucoză, produsul este complet solubil în apă. Dacă se continuă acetilarea, solubilitatea în apă scade; produsul diacetilat este insolubil în apă dar este solubil în acetonă. Maximul de solubilitate în acetonă se atinge cînd proporția medie este 2,3 resturi acetil la un rest de glucoză. În sfîrșit, triacetatul de celuloză este insolubil în acetonă, dar este solubil la cloroform. (Despre consecințele tehnice ale acestei comportări, v. p. 305). La fel se comportă eterii celulozei: o metil-celuloză avînd în medie 1,5 grupe metil la un rest de glucoză este solubilă în apă rece, în timp ce produsul complet metilat nu este solubil decît în cloroform sau în piridină.

Pentru a înțelege fenomenul ne vom aminti că insolubilitatea celulozei este datorită numeroaselor legături de hidrogen între macromoleculele paralele. Prin acilare sau alchilare parțială, orientarea paralelă este deranjată și grupele OH nereacționate devin mai accesibile moleculelor de apă, deci solubilitatea crește. Cînd prin alchilare sau acilare mai avansată numărul grupelor OH scade mult, solubilitatea în apă firește descrește din nou, în schimb compușii obținuți se dizolvă în dizolvanți organici.

6. Enzima care hidrolizează celuloza, *celulaza*, nu se găsește în sucul digestiv al animalelor superioare. De aceea, aceste animale nu pot utiliza celuloza pentru hrana lor. Unele animale inferioare secretează însă celulaze (v. p. 287), la fel și numeroase bacterii mult răspîndite în natură, printre care merită să fie menționate bacteriile care produc putrefacția plantelor. Studiul sintezei celulozei de către *Acetobacter acetigenum* și *Acetobacter xylinum* a arătat că intermediar se formează glucoză-1-fosfat, provenit din glucoză și acid adenosin-trifosforic.

Tehnologia celulozei și a derivaților ei. Celuloza este materia primă a numeroase și importante industrii. Unele dintre ele, cum sînt industriile textile, folosesc fibre naturale (bumbac, in, cînepă, iută etc.), supunîndu-le unor transformări mai mult mecanice. Altele, cum sînt fabricațiile fibrelor artificiale și ale esterilor celulozei, transformă celuloza pe cale chimică. Ne vom ocupa aici numai de acestea din urmă.

1. *Materia primă.* Ca materie primă, în industriile de prelucrare chimică ale celulozei, se utilizează mai ales *celuloza din lemn*, și mult mai rar bumbacul. Se folosește și celuloza din paie, din diferite ierburi și din stuf (*Phragmites communis*).

Lemnul este un agregat compact de celule și de canale sau vase prin care circulă seva plantei. Aceste vase sînt construite din mai multe celule suprapuse, între care dispar pereții despărțitori (trahee). La conifere, vasele se compun din celule unice, alungite (traheide).

Celulele plantelor tinere sînt umplute cu protoplasmă, iar pereții lor, foarte subțiri, sînt constituiți din pectine (v. p. 321). În plantele mature apar, în interiorul celulelor, mai multe membrane groase, aplicate ca o căptușeală pe peretele primar al celulei și care umplu, cu timpul, cea mai mare parte din spațiul celulei. Membranele acestea secundare sînt compuse din celuloză, lignină și din alte substanțe de însoțire ale celulozei, atît organice cît și anorganice, numite *incruste*. Celulele „lignificate", în modul acesta, nu mai conțin proteine decît în urme și sînt deci moarte.

În următoarea tabelă este redată compoziția procentuală aproximativă a citorva specii de lemn uscat. Cifrele au numai o valoare relativă, deoarece separarea analitică a celulozei de însoțitorii ei nu poate fi realizată perfect. În afară de componentele principale, indicate în tabelă, lemnul mai conține cantități mici (sub 1% din total) de rășini, ceruri și grăsimi.

Tabela 12

Compoziția citorva specii de lemn

	Brad	Molid	Pin	Fag	Mesteacăn	Plop
Celuloză	50—54	52—55	53—54	46—49	45—49	46—52
Lignină	29—33	28—33	27—28	22—25	19—22	18—24
Hemiceluloză	7—9	8—10	8—10	15—17	18—21	15—18
Cenușă	0,1—0,4	0,2—0,4	0,2	0,3—0,5	0,2—0,5	0,4—0,5

După celuloză, cea mai importantă componentă a lemnului este *lignina* (v. p. 330), o combinație aromatică, macromoleculară, amorfă, care umple toate spațiile din jurul fibrelor de celuloză, unindu-le într-un agregat rigid. Lignina joacă deci un rol comparabil cu al cimentului, iar celuloza cu al fierului, în betonul armat.

În lemn se mai găsește intim amestecată cu celuloza, așa-numita *hemiceluloză*. Aceasta este un amestec complex de pentozani (xilani, arabani), hexozani (manani, metil-pentozani), acid poliuronic (pectine) și gume vegetale. Prin hidroliza hemicelulozei din lemn de plop s-au izolat: D-xiloză, L-arabinoză, D-galactoză, L-ramnoză, acid D-galacturonic, o xilobioză, precum și fracțiuni acide cu greutate moleculară mai mare, neidentificate. Hemiceluloza se deosebește de celuloză prin solubilitatea ei ușoară în soluții diluate de hidroxid de sodiu.

Celuloza nu poate fi separată ușor de lignină. Soluția cuproxam, de exemplu, nu dizolvă decît o mică parte a celulozei din lemn. Aceasta nu se poate obține liberă de celelalte componente ale lemnului, decît prin dizolvarea sau distrugerea ligninei. În laborator, celuloza din lemn se izolează cel mai bine cu o soluție apoasă de bioxid de clor, care nu oxidează decît puțin celuloza. Celulozele obținute pe această cale au grade de polimerizare (viscozimetrice) variind între 1 200 (molid), 1 300 (fag) și 1 400 (plop). Ținînd seama de faptul că, în acest proces, se produce o degradare parțială a macromoleculelor, se poate admite că celuloza are, în lemn, un grad de polimerizare de același ordin de mărime ca în fibrele textile vegetale.

2. *Procedee tehnice pentru obținerea celulozei din lemn.* În practică se utilizează, pe scară mare, mai ales două procedee tehnice, unul lucrînd în mediu acid, altul în mediu bazic.

a. Procedeul cu bisulfit constă în încălzirea sub presiune a lemnului, cojit și mărunțit, cu o soluție de sulfit acid de calciu. Se produce dezagregarea lemnului și se dizolvă toate componentele sale afară de celuloză. Soluția de bisulfit de calciu se prepară lăsînd să curgă apă peste piatră de var, în turnuri înalte, în contra-curent cu gaze de ardere conținînd bioxid de sulf. Soluția aceasta se pompează în „fierbătoare" căptușite cu cărămizi refractare sau mai bine cu oțel inoxidabil, avînd o capacitate de 200—300 m^3, în care se află lemnul. Se încălzește cu aburi la 135—150° și 4—6 at, timp de 10—16 ore. Leșiile sulfitice, care constituie un deșeu al acestei fabricații, conțin lignina sub formă de acizi ligninsulfonici, în timp ce polizaharidele sînt hidrolizate pînă la monozaharide. Prin fermentarea leșiilor sulfitice cu drojdii ce obține etanol (6—10 litri la un m^3 de leșie).

b. Procedeul cu sulfat s-a dezvoltat dintr-un procedeu mai vechi de dezagregare a lemnului cu hidroxid de sodiu, în urma observației că un adaos de sulfură de sodiu (2% Na_2S, alături de 6% NaOH) mărește mult puterea de dezagregare a soluției. Fierberea are loc la 170—175° și 7—8 at și durează 4—6 ore. Rentabilitatea procedeului se bazează pe regenerarea sodei din leșiile reziduale. Pentru aceasta leșiile, bogate în materiale organice, se concentrează întîi sub presiune redusă și apoi în cuptoare rotative, iar reziduul se arde în cuptorul unui generator de abur, obținîndu-se astfel energia și aburii necesari fabricației. În cursul arderii finale se adaugă sulfat de sodiu, pentru a completa pierderile normale de alcalii. Sulfatul de sodiu este astfel redus la sulfură. Sărurile topite rămase de la această ardere, și care conțin mult carbonat de sodiu, se caustifică în mod obișnuit cu var stins.

Celuloza obținută prin procedeul sulfat este de culoare brună, în schimb are o mare rezistență mecanică și se utilizează de aceea pentru ambalaje (saci de hîrtie). Un inconvenient al procedeului cu sulfat este mirosul nepăcut al gazelor reziduale care conțin mercaptani.

Alte procedee de dezagregare, anume cu acid azotic, cu sulfit de sodiu (neutru) și cu clor au fost de asemenea aplicate pe scară industrială, fără să ajungă însă la o răspîndire largă.

Celuloza brută obținută prin aceste procedee este albită cu hipoclorit de calciu sau cu clor.

Celuloza din lemn are o fibră mai scurtă decît cea din bumbac, anume 2,6—3,8 mm la molid și 0,7—1,7 mm la fag.

Celuloza din lemn este neomogenă în ce privește gradul de polimerizare. Metoda convențională, pentru controlul conținutului în celuloză cu grad de polimerizare mare constă în tratarea cu hidroxid de sodiu de 17,5%, pînă la imbibiție. Partea insolubilă, numită α-celuloză, are grade de polimerizare mai mari decît aproximativ 100. Din soluția alcalină se precipită, cu acid acetic, β-celuloza, un hemicoloid cu $n = 10-100$; în soluție rămîne γ-celuloza, un amestec de oligozaharide cu $n < 10$. Calitatea celulozei se apreciază după procentul de α-celuloză. Celuloza obținută prin procedeul cu sulfit conține 87—95% α-celuloză; cea obținută prin procedeul cu acid azotic conține 98% α-celuloză.

α-Celuloza din lemn are, după Staudinger, un grad de polimerizare de circa 650 (procedeele cu sulfit sau sulfat), respectiv circa 900 și, în unele fabrici, chiar 1 200 (procedeul cu acid azotic) (v. și tabela p. 294). În procedeele obișnuite de fabricare a celulozei din lemn, are deci loc o degradare înaintată a macromoleculelor.

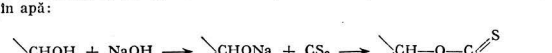
Zaharificarea lemnului, în scopul întrebuințării ca aliment, a fost realizată industrial fie cu acid clorhidric suprasaturat (procedeul Bergius), fie cu acid sulfuric diluat (procedeul Scholler-Tornesch). După primul procedeu se obține glucoză pură cristalizată, după cel de-al doilea o soluție diluată de glucoză, care se poate fermenta pentru a obține alcool.

3. *Fabricarea fibrelor artificiale* este cea mai importantă dintre industriile bazate pe prelucrarea celulozei. Principiul tuturor procedeelor de fabricație este același, anume: dizolvarea celulozei și comprimarea soluției, după filtrare, prin orificii fine, într-o baie în care celuloza se precipită (filare umedă). Firul încă semicoagulat este alungit printr-un dispozitiv mecanic, ceea ce are ca rezultat o orientare paralelă mai bună a macromoleculelor și o creștere însemnată a rezistenței la tracțiune (p. 297). Firul este apoi răsucit împreună cu alte fire și supus unei spălări și altor operații de finisaj.

În procedeele de fabricare ale mătăsii de acetat și a celei de nitrat de celuloză, care folosesc soluții de esteri ai celulozei în dizolvanți organici volatili, filarea se poate face și în aer, în care caz coagularea firului are loc prin evaporarea dizolvantului (filare uscată).

a. „Mătasea de cupru" se obține prin dizolvarea celulozei în soluție cuproxam și precipitarea într-o baie acidă, care conține și glicerină sau zahăr.

b. Procedeul viscozei (Cross și Bevan, 1893), cel mai răspîndit dintre procedeele pentru fabricarea mătăsii artificiale, pornește de la celuloză sodată, care se transformă, prin combinare cu sulfură de carbon, în *xantogenat de celuloză*, o sare-ester a acidului ditiocarbonic (vol. I) solubilă în apă:



Celuloza se transformă în celuloză sodată prin tratare cu NaOH de 18%. După stoarcere, celuloza sodată este scămoșată, în dezintegratoare mecanice, în contact cu aerul. În timpul acestei operații, numită *prematurare*, se produce o degradare oxidativă a macromoleculelor, în care gradul de polimerizare se micșorează pînă la dimensiunea voită. O prematurare prea scurtă duce la soluții prea viscoase, ce nu se pot fila bine; o prematurare prea lungă are ca rezultat o micșorare prea înaintată a macromoleculelor, deci o rezistență prea scăzută a mătăsii.

Celuloza sodată se transformă apoi, prin tratare cu vapori de CS_2, în xantogenatul de celuloză sau *viscoză*, o combinație de culoare galbenă, solubilă în apă. În această reacție intră, în medie, un rest xantogenic la două grupe $C_6H_{10}O_5$; repartiția resturilor xantogenice, în macromoleculă, este neregulată. Grupele xantogenice sînt disociate electrolitic, așa că macromolecula de celuloză se transformă într-un macroanion polivalent solubil în apă. Soluția de xantogenat de celuloză, foarte viscoasă, se conservă apoi în anumite condiții de temperatură (maturare), în care timp viscozitatea scade la început, apoi crește pînă se ating condițiile optime pentru filare. Dacă se prelungește maturarea peste acest moment, soluția se coagulează ireversibil. Reacțiile care se produc, în timpul maturării, nu sînt cunoscute în amănunt. În special este încă

neexplicată scăderea inițială a viscozității; o micșorare a gradului de polimerizare nu se mai produce. Urcarea viscozității se datorește eliminării hidrolitice a unei părți din grupele xantogenice prin care macromolecula dizolvată se apropie de starea celulozei sodate. Baia de precipitare este compusă din acid sulfuric diluat (conținînd și săruri), care hidrolizează grupele xantogenice, regenerînd grupele OH. Firul de mătase de viscoză rezultat se compune deci din hidratceluloză.

c. Mătasea acetal se obține dintr-o soluție de acetat de celuloză în acetonă, prin procedeul filării uscate, sau al filării umede într-o baie de apă. Produsul obținut nu mai are nevoie de nici un tratament ulterior.

Din cele de mai sus reiese că mătasea obținută în primele două procedee are aceeași compoziție ca celuloza pură (este celuloză regenerată sau hidrat-celuloză), în timp ce mătasea acetat este un ester al celulozei. Gradul de polimerizare, la diversele specii de mătase artificială, este mai mic decît al materiei prime: la mătasea de cupru, 400—500; la viscoză, 250—400; la mătasea acetat 200—250. În consecință, și rezistența la tracțiune a mătăsii artificiale, mai ales în stare umedă, este mai mică decît a fibrelor naturale de celuloză (v. p. 297). Mătasea artificială are un luciu mai mult „sticlos". Grosimea firului variază între 10—40 μ (mătasea naturală este compusă din două fire lipite între ele, cu diametrul de 15 μ).

Celofibra se obține din fire de mătase artificială, fabricate prin procedeul viscozei, tăiate scurt, uneori încrețite prin operații speciale și apoi toarse sub formă de fire, după procedeele obișnuite ale industriei textile de lînă sau bumbac.

Foi transparente de hidrat-celuloză, purtînd numele comercial de *celofan*, se obține din viscoză care, în loc să fie presată prin orificii, în fire, este trasă, sub forma unui film subțire, prin baie de precipitare.

4. *Nitratul de celuloză* (nitroceluloza) se obține industrial prin tratarea celulozei (astăzi aproape numai a celulozei din lemn) cu un amestec de acid azotic și acid sulfuric. În modul acesta nu se realizează o esterificare completă a celor trei hidroxili ai celulozei, ci se obțin produși conținînd mai puțin azot decît corespunde teoretic trinitratului de celuloză (14,1 %). În laborator se poate realiza o nitrare aproape completă, folosind ca amestec nitrant un amestec de acid azotic cu acid fosforic sau cu acid acetic și anhidridă acetică. După esterificare, produsul este supus procesului de stabilizare, constînd într-o fierbere îndelungată cu apă. Scopul lui este îndepărtarea excesului de acid mineral și rearanjarea macromoleculelor într-o rețea cristalină nouă mai stabilă. Perioada de identitate, în lungul fibrei, cuprinde cinci resturi de glucoză și este deci deosebită de a rețelelor descrise la p. 291 și p. 300.

În tehnică se fabrică două tipuri de nitrați de celuloză, cu conținut mare și cu conținut mic de azot. Nitroceluloza cu procent mare de azot (12,5—13,4 %, corespunzînd la circa 2,7 resturi NO_2 pentru 1 rest C_6), numită *fulmicoton*, are încă aspectul fibros al celulozei inițiale. Produsul este solubil în acetonă, în acetat de butil, piridină și nitrobenzen. Pentru fabricarea pulberii fără fum, produsul acesta se malaxează cu eter, cu care se îmbibă sau în care se dizolvă parțial, pînă la dispariția structurii fibroase (gelatinare).

Nitroceluloza cu procent mic de azot (10—11,5 %, corespunzînd la 2,1—2,3 resturi NO_2 pentru 1 rest C_6), numită *colodiu*, are proprietatea remarcabilă de a se dizolva într-un amestec de alcool și eter, deși nu este solubilă în nici unul dintre acești dizolvanți, ci numai se îmbibă puternic în fiecare dintre ei. Solubilitatea se datorește faptului că eterul solvatează grupele NO_2, iar alcoolul grupele OH, dar nici unul dintre acești dizolvanți singur nu poate despărți suficient macromoleculele spre a le permite trecerea în soluție, ceea ce amestecul lor realizează ușor. De asemenea, colodiul se dizolvă în eterul metilic și etilic al glicolului (celosolv, vol. I), o combinație care este simultan alcool și eter.

Colodiul formează cu camforul (o cetonă biciclică, v. acolo) o combinație moleculară (identificată ca atare prin spectrul de raze X), omogenă și termoplastică, fabricată în mari cantități sub numele de *celuloid* (30—40 părți camfor în 100 părți de colodiu). Celuloidul, cea

mai veche materie plastică artificială cunoscută, servește la fabricarea filmelor fotografice și, amestecat cu materiale de umplutură și coloranți, la fabricarea de obiecte uzuale, prin presare.

Lacurile de nitroceluloză, remarcabile prin marea lor rezistență la lumină și intemperii, se fabrică din nitroceluloză cu procent scăzut de azot și grad de polimerizare relativ mic (pentru a obține soluții puțin viscoase) folosind ca plastifianți, în locul camforului, ulei de ricin, ftalat de butil, fosfat de fenil sau de *o*-cresil și rășini naturale, iar ca dizolvanți, esteri alifatici simpli, amestecați cu toluen și xilen.

5. *Acetații de celuloză* (acetilceluloze) se obțin industrial prin acetilarea celulozei cu un amestec de acetanhidridă și acid acetic, în prezența acidului sulfuric sau a clorurii de zinc. Produsul rezultat din această reacție are un conținut procentual de acid acetic apropiat de al triacetatului de celuloză (62,5%). În reacție se produce o rupere înaintată a macromoleculelor; gradul de polimerizare al acetilcelulozei tehnice este de 200—350. Se pot obține și triacetați de celuloză cu grade de polimerizare mari (pînă la 1 800) dacă, la acetilarea celulozei cu anhidridă acetică, se înlocuiește acidul sulfuric prin piridină. În acest caz, triacetatul de celuloză format nu se dizolvă în amestecul de reacție, ca în procedeul tehnic, și el este greu solubil și în ceilalți dizolvanți.

Triacetatul de celuloză tehnic, numit și *acetilceluloză primară*, obținut în modul arătat mai sus, este solubil numai în cloroform, tetraclorură de carbon și piridină și de aceea nu are întrebuințări practice. Prin încălzirea acestui compus cu acizi diluați, el trece în *acetilceluloza secundară* sau *celita*, cu proprietăți mult deosebite. În noul produs a avut loc o rupere și mai înaintată a macromoleculelor și o hidroliză parțială a grupelor acetil. Conținutul în grupe acetil al celitei este de 50—57%; celita este deci un amestec de diacetat și triacetat de celuloză (diacetatul conține 47,8% acetil).

Spre deosebire de acetilceluloza primară, celita nu este solubilă în cloroform, se dizolvă însă în acetonă și în amestecuri de alcool și benzen. Ea servește la fabricarea mătăsii de acetat, precum și a unor lacuri și filme, asemănătoare cu cele din nitroceluloză. Are proprietăți termoplastice și poate fi presată în forme, după amestecare cu plastifianți. Din cauza gradului de polimerizare mai mic, acești produși au o rezistență mecanică mai mică decît cei fabricați din nitrat de celuloză. În schimb nu sînt inflamabili (celuloid neinflamabil sau *celon*).

Se cunosc și esteri ai celulozei cu acizii formic, benzoic, cu acizi grași mai înalți și cu acizi sulfonici.

6. *Eterii celulozei*. O *metilceluloză*, conținînd în medie 1,5 grupe metil, la un rest $C_6H_{10}O_5$, se obține prin tratarea celulozei din lemn, sodate, cu clorură de metil, în vase închise sub presiune (de obicei în prezența unei mici cantități de oxid de etilenă, prin care se introduc și grupe hidroxietil — CH_2CH_2OH). Acest produs este solubil în apă rece și se precipită la încălzirea soluției. Se utilizează, sub numele de *tilază*, ca apret în industria textilă.

Etilceluloză și *benzilceluloză*, cu grade de alchilare mai mari decît 2, se fabrică printr-un procedeu similar și servesc ca mase plastice și în industria lacurilor.

Carboximetil-celuloza se obține prin tratarea celulozei sodate cu cloracetat de sodiu și conține deci grupe CH_2COOH legate eteric, de atomii de oxigen ai celulozei. Produsul acesta servește pe scară mare, ca apret, aditiv în săpunuri și detergenți, în cosmetică (pastă de dinți) și în industria petroliferă, pentru schimbarea viscozității noroiurilor de sondă.

Amidonul și glicogenul

Cea de-a doua polizaharidă, după celuloză, răspîndită universal în regnul vegetal, este *amidonul*. Ca și celuloza, amidonul este compus numai din D-glucoză. Plantele își constituie în fructe, semințe și tubercule, rezerve de amidon, insolubil în apă, dar putînd fi ușor transformat în glucoză sau în derivați ai acesteia, prin reacții enzimatice.

Glicogenul (descoperit de Claude Bernard, 1855), mult asemănător amidonului ca structură, îndeplinește în organismul animal aceeași funcțiune ca acesta în organismul vegetal. Glicogenul este depozitat în ficat (pînă la 20%) dar se transformă prin hidroliză enzimatică în glucoză, care este transportată pe calea sîngelui în mușchi și în alte țesuturi. Aici se refac mici rezerve de glicogen, care sînt apoi consumate în cursul activității acestor organe.

Izolare. Aspect. Semințele plantelor conțin pînă la 70—80% amidon; conținutul tuberculelor este, în general, mai mic (16—19%, la cartofi cu 25% substanță uscată). Ca materie primă, la fabricarea amidonului, servesc de obicei cartofii sau făina de porumb; procedeul constă în frămîntare în apă curgătoare, care antrenează mai ușor amidonul decît celelalte componente.

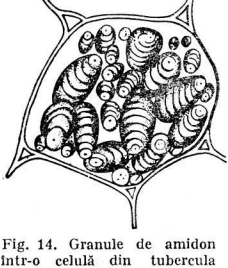


Fig. 14. Granule de amidon într-o celulă din tubercula cartofului.

Aspectul amidonului este deosebit de al celulozei. În loc de fibre, amidonul se prezintă sub formă de *granule*, a căror formă și mărime, caracteristică pentru fiecare specie vegetală (grîu, porumb, orez, cartofi, tapioca etc.) permite o ușoară identificare la microscop. Diametrul granulelor este de 20—100 μ, după proveniență. Ele sînt construite din straturi, vizibile la microscop, depuse concentric în jurul unui nucleu de condensare. Granulele de amidon, privite prin microscopul de polarizație, între nicoli încrucișați, arată fenomenul birefringenții (cruce neagră). Cu ajutorul razelor X se constată semne de cristalizare ce dispar însă dacă se elimină prin uscare apa absorbită higroscopic.

În apă rece amidonul este insolubil (cînd granulele sale sînt intacte). Apa caldă produce o umflare a granulelor care, la temperatură suficient de înaltă, se sparg și formează soluții vîscoase sau geluri. La răcire acestea se transformă (la temperaturi fixe, variind între 57—87°, după specia vegetală) într-un gel rigid, omogen, translucid: *coca*. Temperatura de formare a cocăi este coborîtă de prezența anumitor electroliți, cum sînt: NaOH, $CaCl_2$, KSCN și $ZnCl_2$. Formarea cocăi se datorește pierderii mobilității moleculelor dizolvate, un fenomen comparabil cu cristalizarea, avînd loc, ca și aceasta, la temperatură fixă. Spre deosebire de o rețea cristalină, agregatul de macromolecule rigide, imobile, ce ia astfel naștere este neregulat și înglobează mari cantități de apă.

Granulele de amidon conțin cantități foarte mici (și variind cu specia botanică) de acid fosforic, bioxid de siliciu, acizi grași și compuși azotați. Din unele specii de amidon (grîu, porumb) acidul fosforic poate fi extras cu apă; în altele (cartofi) este combinat ca ester. Conținutul în acid fosforic este neesențial pentru determinarea proprietăților specifice ale celor două componente ale amidonului (contrar unor păreri mai vechi), dar el este semnificativ în legătură cu sinteza amidonului prin enzime.

Amiloză și amilopectină. Amidonul nu este o substanță unitară, ci un amestec de două polizaharide, numite *amiloză* și *amilopectină* (L. Maquenne, 1904).

Separarea, nu tocmai completă, a acestor componente poate fi realizată lăsînd amidonul să se umfle în apă de circa 70°, astfel încît granulele sale să nu se spargă. În aceste condiții amiloza se dizolvă și difuzează, din interiorul granulelor, în soluție. O metodă modernă mai eficace constă în dizolvarea amidonului integral în apă, la temperatură ridicată, și adăugarea unui agent de precipitare al amilozei (Th. J. Schoch). Un asemenea agent este *n*-butanolul, dar se obțin rezultate bune și cu *n*-pentanol, ciclohexanol, timol, acizi grași și nitro-alcani. Soluția de amidon, saturată cu agentul de precipitare, se ține 1—2 zile la temperatura camerei, în care timp se precipită complexul uneori microcristalin al amilozei cu alcoolul. Acesta se separă și se descompune prin extragerea agentului de precipitare cu dizolvanți. Amilopectina rămîne dizolvată.

Amiloza obținută pe această cale este pură (și a fost obținută în stare cristalizată); puritatea amilopectinei este mai puțin sigură. Materialele descrise în literatură sub aceste denumiri sînt de multe ori amestecuri. Amidonul din majoritatea cerealelor și rădăcinilor conține 20% amiloză și restul amilopectină. O anumită varietate de porumb („porumb ceros"; *Zea mais cerata*) conține însă practic numai amilopectină (puritate 98%), iar amidonul dintr-o anumită varietate de mazăre („mazăre cu semințe zbîrcite") are un conținut de 65—80% amiloză. Descoperirea acestor varietăți anormale de amidon a ușurat obținerea de materiale pure, pentru cercetare.

Numai amilopectina formează cocă. Soluțiile de amiloză și chiar cele de amidon prezintă fenomenul, încă neînțeles bine, al „retrogradării"; ținute la rece 1—2 zile, ele depun amiloza, într-o formă greu solubilă (v. mai departe).

Cele două componente ale amidonului se comportă deosebit în *reacția cu iodul*: amiloza se colorează albastru închis, iar amilopectina numai slab, violaceu-purpuriu. Între amiloză și iod se formează o adevărată combinație, ceea ce se constată la titrarea potențiometrică a amilozei cu iod: nu apare iod liber în soluție decît după ce amiloza este saturată cu o anumită cantitate din acest element; la amilopectină există iod liber în soluție, chiar de la începutul titrării (R. E. Rundle). Comportarea aceasta stă la baza unei metode analitice pentru determinarea amilozei în prezența amilopectinei. (Despre combinația amilozei cu iodul, v. mai departe.)

Amiloza și amilopectina se mai deosebesc prin structura lor și prin comportarea lor față de enzime. Ambele varietăți sînt dextrorotatorii: amiloza $[\alpha]_D$ +220°; amilopectina $[\alpha]_D$ +150° (în NaOH 1*N*).

Structura amidonului. 1. Primele cercetări nu au ținut seama de faptul că amidonul nu este un compus unitar. Vom examina cîteva din rezultatele cercetărilor mai vechi. Formula brută a amidonului, determinată prin analiză elementară, este $(C_6H_{10}O_5)_n$, la fel ca a celulozei. Prin hidroliză cu acizi, amidonul trece în D-glucoză, cu randament cantitativ.

Prin hidroliză cu enzime se formează dizaharida *maltoză*, cu un randament ce poate ajunge pînă la 80%. Se poate obține din amidon un derivat al maltozei și pe cale pur chimică: tratînd amidon cu bromură de acetil se formează acetobrommaltoza (un compus asemănător acetobromglucozei); acesta a fost transformat prin hidroliză în heptaacetil-maltoză.

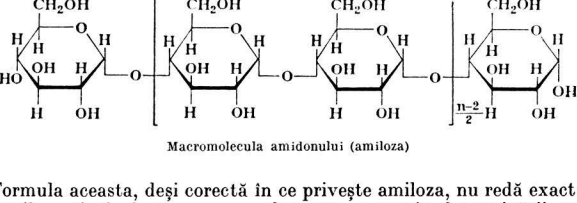
Fiecare rest $C_6H_{10}O_5$ din amidon conține (în primă aproximație) trei grupe OH, ce se pot metila, acetila etc., întocmai ca la celuloză. Pornindu-se de la un amidon complet metilat și hidrolizîndu-se acest compus cu acizi, se formează ca produs principal 2,3,6-trimetilglucoza. S-a tras de aici concluzia că macromoleculele de amidon sînt compuse din resturi de D-glucopiranoză, legate între ele în pozițiile 1,4, la fel ca în celuloză.

În maltoză cele două resturi de glucoză sînt unite printr-o legătură α-glicozidică. Deci cel puțin jumătate din legăturile care unesc resturile de glucoză în macromolecula sînt legături α-glicozidice. Și celelalte legături dintre resturile de glucoză sînt α-glicozidice, căci, după cum se știe, celobioza (cu legătură β-glicozidică) se hidrolizează mult mai încet decît maltoza; dacă în macromolecula amidonului ar exista și legături β-glicozidice, ar trebui să rămînă la hidroliza incompletă a amidonului legături β-glicozidice nehidrolizate, cu alte cuvinte ar trebui să se formeze și celobioză, ceea ce nu se întîmplă.

La hidroliza blîndă cu acizi, a amidonului, se formează, în afară de maltoză, o trizaharidă, o tetrazaharidă și oligozaharide superioare (dextrine) în care s-a putut dovedi că resturile de glucoză sînt legate α-glicozidic.

Activitatea optică a amidonului, pozitivă, pledează de asemenea pentru legături α-glicozidice.

S-a ajuns astfel (pe la 1926) la concluzia că celuloza și amidonul sînt ambele construite din resturi de D-glucopiranoză, unite în pozițiile 1,4, prin legături β-glicozidice în prima dintre aceste polizaharide și prin legături α-glicozidice, în cea de-a doua. Structura amidonului ar fi astfel reprezentată prin formula:



Macromolecula amidonului (amiloza)

Formula aceasta, deși corectă în ce privește amiloza, nu redă exact structura amilopectinei, după cum s-a observat cu ocazia determinării greutății moleculare.

2. *Structura amilopectinei.* În cursul măsurătorilor mai vechi ale greutății moleculare a amidonului s-au constatat nepotriviri considerabile între rezultatele metodelor fizice și chimice. În timp ce primele (metoda presiunii osmotice, a viscozității soluțiilor și a ultracentrifugării) duceau la valori foarte

mari (de ordinul 1 000 000), metoda grupelor marginale indica greutăți moleculare mici. De fapt, toate aceste determinări se refereau la amilopectină din care erau constituite $^4/_5$ din materialul cercetat.

Măsurătorile mai noi efectuate cu amilopectină, separată de amiloză, duc la valori cuprinse între 1 000 000 și 6 000 000 (grad de polimerizare $n = 6000-36000$). Dimpotrivă, prin aplicarea metodei metilării, în modul arătat la celuloză (p. 295) s-au obținut 4,5% 2,3,4,6-tetrametilglucoză, de unde rezultă o lungime a catenei de aproximativ 24 resturi de glucoză (Haworth). Măsurători mai noi, completate cu determinarea cromatografică a tetrametilglucozei indică lungimi ale catenelor variind între 18 și 26 resturi de glucoză, după specia vegetală. La rezultate similare se ajunge prin metoda oxidării cu acid periodic.

Dacă moleculele amidonului ar avea grade de polimerizare mici, așa cum rezultă în mod aparent din determinarea grupelor marginale nereducătoare, ar trebui să se poată pune în evidență și grupa marginală reducătoare (aldehidică) a moleculelor. Încercările de a doza această grupă la amidonul nativ, prin titrare cu iod, prin reducerea soluției Fehling și prin alte metode au dus la concluzia că puterea reducătoare a amidonului este foarte mică, de peste 1000 ori mai mică decît a maltozei.

Singura interpretare a faptelor experimentale este că *macromoleculele amilopectinei sînt ramificate*, și anume că ele sînt compuse din lanțuri de 18—26 resturi de glucoză, legate unele de altele prin intermediul grupelor lor aldehidice, în așa fel încît marginile nereducătoare să rămînă libere (Staudinger, 1936; Haworth și Hirst, 1937).

Structura ramificată este dovedită prin faptul că printre produșii de hidroliză ai amidonului complet metilat se găsește, în afară de 2,3,6-trimetilglucoză și de 2,3,4,6-tetrametilglucoză, și o dimetilglucoză, în cantități de același ordin de mărime cu cele de tetrametilglucoză. S-a stabilit că aceasta este 2,3-dimetilglucoză (simultan K. Freudenberg, K. Myrbäck și E. L. Hirst, 1940). Cum hidroxilul de la C^5 este implicat în ciclul piranozic, iar cel de la C^4 în legătura 1,4 dintre resturile de glucoză, urmează că legătura dintre catene se face prin hidroxilul glicozidic de la marginea reducătoare a unei catene și hidroxilul de alcool primar de la C^6 al alteia. Existența acestor legături 1,6 a fost confirmată prin găsirea, în cantitate mică, printre produșii de hidroliză acidă sau enzimatică ai amidonului, a unei dizaharide, care s-a dovedit că este α-glucozido-6-glucoza (sau *izomaltoză*, diferind de gentiobioză prin configurația α a legăturii glicozidice) (Myrbäck). Structura macromoleculei de amilopectină, în jurul punctelor de ramificare, corespunde deci formulării din figurile 15 și 16 (p. 310).

Pentru reprezentarea structurii macromoleculei de amilopectină au fost propuse trei tipuri de formule (fig. 17, p. 310).

În aceste formule (schematizate) liniile drepte reprezintă catene de circa 18—26 resturi de glucoză, legate între ele prin legături 1,4-α-glicozidice, iar vîrfurile săgeților reprezintă legături 1,6-α-glicozidice. Fiecare macromoleculă are multe grupe marginale nereducătoare, dar o singură grupă reducătoare, R. Între aceste formule nu se poate distinge prin metode

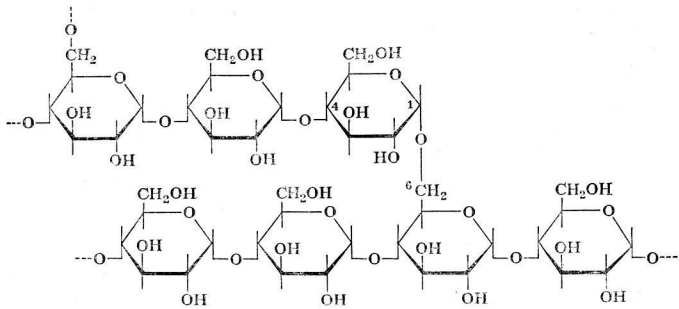


Fig. 15. Fragment dintr-o macromoleculă de amilopectină, reprezentînd un punct de ramificare (formulare perspectivică).

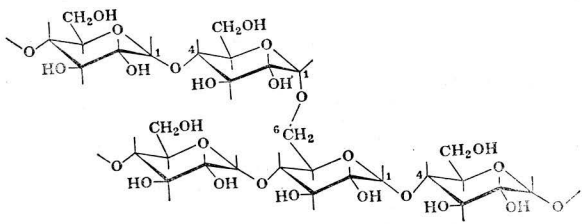
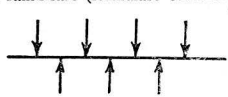
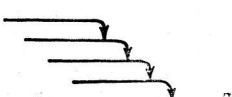


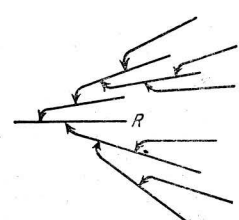
Fig. 16. Fragment dintr-o macromoleculă de amilopectină, reprezentînd un punct de ramificare (formulare conformațională).



Formula „pieptene"
(după Staudinger)



Formula lamelară
a amilopectinei
(după Haworth și Hirst)



Formula arborescentă
a amilopectinei
(după K. H. Meyer)

Fig. 17. Structura macromoleculei de amilopectină.

chimice, dar vom vedea mai departe că o cunoaștere mai adîncă a structurii amilopectinei este posibilă cu ajutorul enzimelor.

3. *Structura amilozei.* Aplicarea metodei metilării la o amiloză din porumb a dat un randament de 0,3% tetrametil-glucoză, de unde rezultă un grad de polimerizare de circa 330 (K. H. Meyer, 1940). Valoarea aceasta a fost confirmată prin determinarea puterii reducătoare și prin măsurători osmotice. S-a dedus de aici că amiloza este alcătuită din catene neramificate de resturi de glucoză, legate numai prin legături 1,4, cum prevedea formula veche a amidonului.

Cercetările mai noi, făcute pe amiloze de diverse proveniențe, arată greutăți moleculare de ordinul 90 000—200 000 ($n = 600—1\,200$), deci mult mai mici decît ale amilopectinei. Pe de altă parte s-a stabilit că numai macromoleculele mai scurte (cu n pînă la 300), cum sînt fracțiunile mai solubile ale amilozei din porumb, sînt compuse din catene perfect liniare, conținînd numai legături 1,4, în timp ce amilozele cu grade de polimerizare mai mari conțin și o proporție mică (sub 1%) de legături 1,3-glicozidice (v. p. 313).

Macromoleculele amilozei au foarte probabil forma unei elice, asemănătoare unui arc obținut prin răsucirea unei sîrme de oțel pe o vergea. O asemenea conformație este posibilă grație faptului că resturile de glucoză sînt unite prin legături α-glicozidice (Hanes, 1937; Freudenberg, 1939). (Legăturile β-glicozidice determină o formă liniară a macromoleculei, ca în celuloză, resturile de glucoză fiind rotite unul față de altul cu 180°.) Admițînd pentru resturile de glucoză conformația scaun (p. 220), fiecare spiră a elicei de amiloză ar fi compusă din circa șase resturi de glucoză. În interiorul elicei rămîne un canal gol, cu diametrul de circa 5 Å.

Cercetările cristalografice cu raze X au arătat că, în combinația amidonului cu iodul, moleculele I—I sînt așezate cap la cap în șiruri lungi. Este probabil că această orientare a moleculelor de iod se datorește faptului că ele se află în interiorul elicei macromoleculei de amidon (Rundle, 1943), formînd un așa-numit compus de incluziune. Compușii amilozei cu alcoolii superiori, despre care s-a vorbit mai sus, sînt probabil tot compuși de incluziune.

Fenomenul retrogradării amilozei, menționat la începutul acestui capitol, constă probabil în trecerea macromoleculei din forma elicoidă într-o formă alungită, prin rotația resturilor de glucoză în jurul legăturilor glicozidice. Desfășurarea acesta a elicei este favorizată de solvatare, adică de formarea de legături de hidrogen cu moleculele de apă. Macromoleculele de amiloză în formă alungită se unesc apoi între ele prin legături de hidrogen, într-un mod similar cu cel cunoscut de la asocierea macromoleculelor de celuloză. Aceasta explică probabil insolubilitatea amilozei retrogradate.

4. *Structura glicogenului.* Glicogenul, polizaharida de rezervă din organismele animale, este mult asemănător amilopectinei. Spre deosebire de aceasta este însă ușor solubil în apă și nu formează cocă. Cu iodul dă o colorație roșie-brună (iar unele specii nu se colorează deloc).

Analiza elementară duce la formula $C_6H_{10}O_5$. Prin hidroliză cu acizi se formează numai glucoză. Metoda determinării grupelor marginale, prin metilare, dă circa 9% tetrametil-glucoză. Aceasta corespunde unor catene de circa 12 resturi de glucoză, mai scurte deci decît acelea din amilopectină.

Greutatea moleculară a glicogenului este de ordinul 10^6. De aceea se admite că glicogenul are o structură analoagă cu a amilopectinei, dar mai ramificată, fiind alcătuită din catene mai scurte. Cercetarea enzimatică confirmă această structură.

Moleculele de glicogen au o formă mai puțin alungită decît a amilopectinei. Fotografiile cu microscopul electronic, ale unei fracțiuni cu greutatea moleculară medie 1 500 000 (obținută prin centrifugare), prezintă particule cu diametre între 50 și 150 Å. Măsurătorile de viscozitate indică de asemenea o structură cvasi-sferică a particulei de glicogen (în conformitate aproximativă cu legea lui Einstein, vol. I) în timp ce în cazul amilopectinei, metoda viscozimetrică indică o configurație alungită, deși mult mai puțin decît a celulozei.

Hidroliza enzimatică a polizaharidelor de tipul amidonului. Existența unor enzime care transformă amidonul în zahăr este cunoscută de mult. Amilaza (diastaza) din bobul de orz a fost obținută, sub formă de extract apos, de Kirchhoff (1811) și studiată de Payen și Perzos (1833), iar cea din salivă de Leuchs (1831).

Amilazele sînt mult răspîndite în natură. În regulă generală ele apar oriunde se găsește și amidon, de ex. în cartofi, în făina cerealelor, în fasolea soia etc. De asemenea se găsesc amilaze în țesuturi și lichide animale ca ficatul, pancreasul, saliva, sucul intestinal, sîngele și urina.

Acțiunea hidrolitică a amilazelor asupra amidonului se recunoaște prin două semne exterioare: amidonul se „lichefiază", adică se dizolvă în apă, și se „zaharifică", adică se transformă în maltoză, care se recunoaște prin gustul ei dulce, reducerea soluției Fehling și fermentare cu drojdie de bere. Transformarea în maltoză nu este niciodată completă; reziduul de circa 40% este numit „dextrină limită".

Există două amilaze: α-amilaza care transformă amidonul în dextrine (amilază dextrinogenă) și β-amilaza, care îl transformă în maltoză (amilază zaharogenă). Printre observațiile mai vechi care au condus la descoperirea dualității amilazelor vom menționa inactivarea selectivă a celor două enzime: la *pH* acid (circa 3,3) este suprimată acțiunea dextrinogenă (prin inactivarea α-amilazei); încălzirea la 70° suprimă acțiunea zaharogenă (prin inactivarea β-amilazei).

Deși în multe cazuri cele două enzime se găsesc împreună în natură, unele surse conțin o singură amilază, aproape neamestecată cu cealaltă. Astfel, tuberculele de *Batatas edulis* și soia conțin aproape numai β-amilază, iar sucul pancreatic și saliva aproape numai α-amilază; această enzimă din urmă este produsă și de multe microorganisme, de ex. de *Bacillus subtilis* și de mucegaiul *Aspergillus orysae* (enzima celui din urmă este numită și taka-diastază). Cele două enzime au fost obținute în stare pură cristalizată.

Acțiunea β-amilazei. Această enzimă catalizează hidroliza legăturilor 1,4-α-glicozidice, începînd de la marginea nereducătoare a catenei și desprinzînd succesiv cîte o moleculă de maltoză. Hidroliza aceasta este însoțită de o inversie Walden (ceea ce se constată din faptul că maltoza rezultată apare în forma anomerului β).

Varietățile de amiloze compuse din catene neramificate (cum este amiloza sintetică) sînt hidrolizate, de β-amilază, cantitativ, la maltoză. Amilozele naturale cu grade de polimerizare mari nu sînt hidrolizate decît circa 70%. Hidroliza acestor amiloze este însă completă dacă este prezentă o altă enzimă, numită *enzima Z*, care însoțește adesea β-amilaza în sursele ei naturale (S. Peat, 1952). S-a dedus de aici că moleculele amilozei conțin unele legături anormale (puține și rare), care nu pot fi hidrolizate de β-amilază, dar pot fi hidrolizate de enzima Z. După ce aceste legături sînt desfăcute de enzima Z, β-amilaza își continuă acțiunea pînă la hidroliza totală. S-a dovedit mai tîrziu că enzima Z hidrolizează și laminarina, o polizaharidă compusă din resturi de D-glucoză legate 1,3-β-glicozidic (v. p. 318), precum și celobioza și gentiobioza, așa că această enzimă este de fapt o β-glicozidază, identică cu emulsina. Cea mai simplă imagine a structurii amilozei, sugerată de aceste fapte, este aceea a unei catene liniare lungi de resturi de D-glucoză legate 1,4-α-glicozidic, de care sînt fixate catene laterale rare. Acestea sînt compuse dintr-un singur rest de D-glucoză, legat β-glicozidic de poziția 3 a unei glucoze din catena principală.

β-Amilaza acționează asupra amilopectinei, la fel ca asupra amilozei, desprinzînd molecule de maltoză de la marginile nereducătoare ale catenelor; ea nu poate însă hidroliza nici ocoli legăturile 1,6-glicozidice dintre catene (fig. 18). (Amilopectina, pe de altă parte, nu conține legături atacabile de enzima Z.)

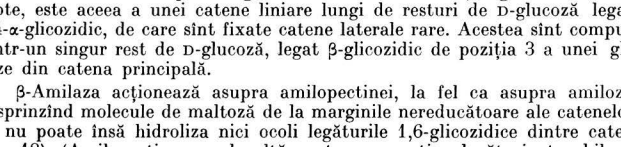


Fig. 18. Atacul β-amilazei asupra amilopectinei. Cercurile reprezintă unități $C_6H_{10}O_5$ de glucoză.

De aceea, în această hidroliză se formează, în afară de maltoză (55%, în cazul amilopectinei din porumb), o dextrină cu greutate moleculară mare (β-dextrină) (45%). Această combinație nu diferă de polizaharida inițială decît prin aceea că are catene exterioare mai scurte, de numai două sau trei resturi de glucoză (v. fig. 19, p. 317).

Acțiunea α-amilazei. α-Amilaza este o enzimă specifică, ca și β-amilaza, pentru legătura 1,4-α-glicozidică; ea atacă această legătură în orice loc din catenă și nu numai la margine, ocolind însă punctele de ramificare. Într-un

prim stadiu rapid al acțiunii α-amilazei se rup 10—17% din totalul legăturilor α-glicozidice din macromoleculă și se formează dextrine (oligozaharide) cu grade de polimerizare 6—10 (α-dextrine). Stadiul acesta se recunoaște printr-o scădere bruscă a viscozității și a puterii de colorare cu iod (acțiune de dextrinizare). Urmează apoi un stadiu lent de hidroliză al α-dextrinelor, în cursul căruia se formează maltoză, izomaltoză (cu legătură 1,6-α) și maltotrioză (acțiune de zaharificare); compoziția produsului final variază cu natura substratului și cu proveniența enzimei. Amiloza se transformă în acest stadiu final aproape complet în maltoză și glucoză; la hidroliza amilopectinei mai rămîn însă și dextrine ramificate cu 5—8 resturi de glucoză, deoarece α-amilaza nu hidrolizează legăturile 1,6-α.

Aceste legături sînt hidrolizate de *enzimele specifice de deramificare*, cum este *enzima R* din cartofi, care acționează asupra amilopectinei, precum și a β-dextrinei, provenită din ea (S. Peat, 1951). O amilo-1,6-glucozidază, cu acțiune similară, a fost izolată și din mușchi (Cori, 1951); ea acționează asupra glicogenului și amilopectinei, împreună cu fosforilaza, producînd o digestie totală. Mai de mult a fost semnalată o enzimă de deramificare și în drojdie.

După cum se vede, pentru hidroliza completă a amidonului sau a glicogenului, pînă la maltoză și glucoză, sînt necesare patru enzime:

Enzima:	*Legături atacate:*
α-Amilaza	1,4-α
β-Amilaza	1,4-α (marginale)
Enzima Z	1,3-β
Enzima R, din vegetale Amilo-1,6-glucozidaza, din mușchi	1,6-α

Aplicații tehnice. Hidroliza enzimatică a amidonului din cereale și cartofi are aplicații întinse în fabricarea alcoolului și a berii. În ambele aceste fabricații se zaharifică întîi amidonul din cereale sau cartofi, cu amilază din orz încolțit (malț). Temperatura optimă a acestei operații este 55—65°, iar durata 20 minute. Se obțin 70—80% maltoză și 20—30% dextrină. În cazul fabricării berii, soluția astfel obținută se încălzește (după adăugarea hameiului și filtrarea părților insolubile) la 80° sau mai sus, distrugîndu-se astfel amilaza. După răcire se fermentează cu drojdie. Berea rezultată conține deci dextrinele, care determină în parte gustul acestei băuturi. La fabricarea alcoolului, soluția de maltoză și dextrină, rezultată din operația de zaharificare, se fermentează direct, fără a fi încălzită (și deci amilaza nu se distruge). Drojdia de bere, adăugată pentru producerea fermentației, conține și enzime de deramificare, care rup legăturile 1,6 din dextrine, punînd la dispoziția amilazei dextrine neramificate, pe care aceasta le hidrolizează cantitativ la maltoză; aceasta este apoi hidrolizată, de α-glucozidaza (maltaza) din drojdie, la glucoză. În modul acesta întregul material este adus într-o formă fermentabilă prin drojdie.

Dextrinele lui Schardinger. Microorganismul *Bacillus macerans* conține o enzimă care cumulează acțiunea de α-amilază cu proprietatea curioasă de a cicliza dextrinele rezultate, prin formarea unei legături α-glicozidice între marginea reducătoare și hidroxilul din poziția 4

a marginii nereducătoare. Iau astfel naștere trei *dextrine ciclice* α, β și γ, cu inele compuse din șase, șapte respectiv opt resturi de glucoză. Neavînd margini nereducătoare, dextrinele ciclice nu sînt atacate de β-amilază. Ele sînt însă hidrolizate de β-amilază dacă este prezentă și enzima din Bacillus macerans, de unde rezultă că această enzimă din urmă are o acțiune reversibilă.

Sinteze enzimatice ale polizaharidelor din clasa amidonului. Dizaharidele și polizaharidele din hrană sînt hidrolizate, în timpul digestiei, trecînd în monozaharide și numai acestea se resorb prin mucoasa intestinală și servesc la sinteza glicogenului. Glicogenul este sintetizat în ficat, din glucoză provenită din alimente:

$$\text{Glucoză} + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{hexokinază}} \underset{\text{glucoză}}{\text{6-Fosfat de}} \xrightleftharpoons{\text{fosfo-glucomutază}} \underset{\text{glucoză}}{\text{1-Fosfat de}} \xrightleftharpoons[+\text{ enzime de ramificare}]{\text{fosforilază}} \text{Glicogen}$$

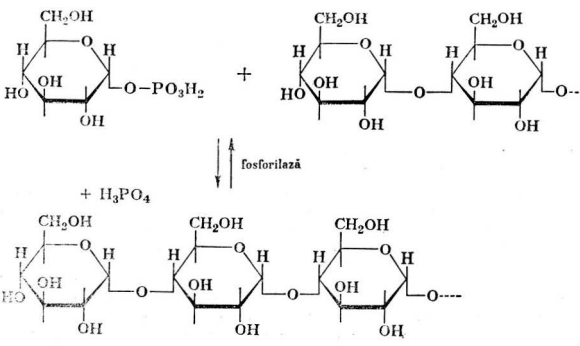
Glicogenul din ficat constituie o rezervă centrală a organismului. Prin inversarea reacțiilor formulate mai sus, glicogenul este transformat progresiv în glucoză, realizîndu-se astfel o concentrație constantă de glucoză în sînge. Pe socoteala glucozei din sînge, mușchii își constituie, în fiecare celulă, depozite mici de glicogen, care servesc în glicoliză.

Prima etapă a glicolizei (v. acolo) este o reacție a glicogenului cu fosfat anorganic (HPO_4^{2-} sau $H_2PO_4^-$) sub acțiunea enzimei *fosforilază* (care a fost obținută și în stare pură cristalizată). Se formează α-D-glucoză-1-fosfat (Cori, 1936):

$$\text{glicogen} + \text{fosfat anorganic} \xrightleftharpoons{\text{fosforilază}} \text{glucoză-1-fosfat}$$

Reacția aceasta este o fosforoliză, adică o rupere a legăturii glicozidice direct prin resturi de fosfat (și nu prin molecule de apă).

Mai tîrziu s-a arătat (Cori, 1939) că *reacția aceasta este reversibilă*, cu alte cuvinte că se poate sintetiza o polizaharidă prin acțiunea fosforilazei asupra glucozei-1-fosfat. Sinteze similare au fost realizate simultan de W. Kiessling și de C. S. Hanes, cu o fosforilază vegetală (din cartofi, mazăre etc.) numită *enzima P*, a cărei acțiune se deosebește numai în unele detalii de a fosforilazei animale. Reacția se poate formula:

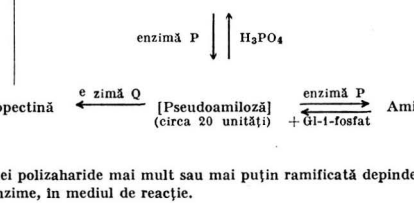


Polizaharida astfel sintetizată are toate proprietățile amilozei; este puțin solubilă în apă, este transformată de β-amilază, cantitativ, în maltoză și dă cu iodul o colorație albastră, mai intensă decît amidonul natural. Determinarea grupelor marginale, prin metoda metilării, indică gradul de polimerizare 90, iar în alt caz 200.

Fosforilaza este o enzimă specifică a legăturii 1,4-glicozidice. Ea este însă fără acțiune asupra legăturii 1,6-glicozidice. De aceea, prin acțiunea fosforilazei din cartofi, în aceleași condiții, asupra amilopectinei sau glicogenului, nu se formează decît circa 40% glucoză-1-fosfat și se obține o dextrină limită mult asemănătoare cu aceea ce ia naștere prin acțiunea β-amilazei asupra amilopectinei. S-a dedus că sinteza amilopectinei și a glicogenului este catalizată de altă enzimă.

O asemenea enzimă a fost semnalată întîi în țesuturi animale, inimă și ficat (Cori, 1943). Această enzimă nu reacționează cu glucoză-1-fosfat, decît numai dacă este de față fosforilază. Se obține astfel glicogen, în timp ce fosforilaza singură, în aceleași condiții, dă numai amiloză. O enzimă cu acțiune similară, numită *factor de ramificare* sau *enzimă Q* (Haworth, 1944), a fost izolată din cartofi (și obținută mai tîrziu în stare pură cristalizată). Enzima aceasta este fără acțiune asupra glucozei-1-fosfat. Dacă este însă de față și enzima P, se sintetizează amilopectina, identificată prin solubilitatea ei în apă, colorația roșie-violetă cu iodul, comportarea față de β-amilază și determinarea grupelor terminale (20 de resturi de glucoză pro catenă). Pe de altă parte, enzima Q are o acțiune asupra amilozei care, fără a fi transformată în zahar reducător, trece într-un produs care colorează iodul în roșu, semn evident al scurtării catenelor.

Explicația acestor observații este următoarea: glucoza-1-fosfatul se condensează cu ea însăși, sub influența enzimei P, dînd fosfat anorganic și o polizaharidă cu catene liniare scurte, de 20 unități de glucoză, legate în 1,4. Această substanță ipotetică a fost numită *pseudoamiloză*. În absența enzimei Q, catena acestei polizaharide se lungește pînă la dimensiunile amilozei. În prezența enzimei Q, un număr mare de catene de pseudoamiloză se unesc, prin legături 1,6, dînd amilopectină:



Formarea unei polizaharide mai mult sau mai puțin ramificată depinde deci de proporția dintre cele două enzime, în mediul de reacție.

Transformarea glucozei-1-fosfat în glicogen și transformarea inversă sînt posibile datorită faptului că ambii acești compuși sînt „bogați în entalpie liberă". Glucoza-1-fosfatul nu se formează însă din glucoză decît sub acțiunea hexokinazei și a ATP, iar energia necesară acestei reacții provine în cele din urmă din legătura bogată în energie a acestuia din urmă.

Concluzii privind structura amidonului. Din examinarea celor două structuri în discuție, pentru amilopectină și glicogen, se vede că ambele sînt compuse din trei tipuri de catene: catene A, legate de restul moleculei numai printr-o legătură a grupei lor reducătoare; catene B, de care sînt legate și alte catene, și catena C, singura care are o grupă reducătoare R (fig. 19). Este ușor

de văzut că structura lamelară I posedă o singură catenă de tip A, în macromoleculă, în timp ce, din considerații statistice rezultă că în molecula arborescentă de tip II, numărul catenelor A trebuie să fie aproximativ egal cu al catenelor B.

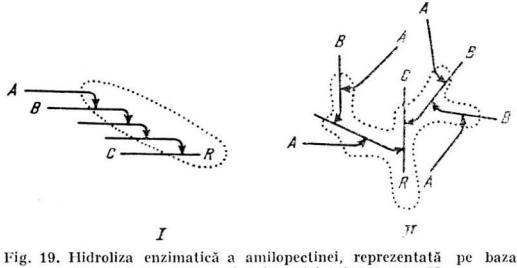


Fig. 19. Hidroliza enzimatică a amilopectinei, reprezentată pe baza formulei lamelare I și a formulei arborescente II.

β-Amilaza acționează asupra amilopectinei, respectiv glicogenului, hidrolizînd numai porțiunile exterioare ale catenelor, pînă la o distanță de două sau trei resturi de glucoză, de punctele de ramificare (după cum aceste porțiuni exterioare au un număr par sau impar de resturi de glucoză). β-Dextrina reziduală, ce rezultă din această amputare a catenelor exterioare ale macromoleculei, este reprezentată în formule prin porțiunea înconjurată de o linie punctată. Dacă o asemenea β-dextrină este supusă acțiunii enzimei R (enzimă de deramificare), catenele A vor da fie o moleculă de maltoză, fie una de maltotrioză, iar catenele B vor da dextrine liniare cu $n \geqslant 6$. O β-dextrină cu structură arborescentă va da deci, sub influența enzimei de deramificare, o proporție mult mai mare de maltoză și maltotrioză decît una cu structură lamelară (Peat, Hirst). Rezultă de aici că glicogenul are o structură arborescentă, iar amilopectina o structură apropiată de cea lamelară, dar cu un grad de ramificare mai avansat decît cel corespunzînd schemei I simple.

E. ALTE POLIZAHARIDE NATURALE

În afară de glucozanii de răspîndire universală, celuloza, amidonul și glicogenul, descriși mai sus, se mai găsesc în natură, într-o diversitate uimitoare de forme, numeroase alte polizaharide. Structurile multora dintre acestea au fost stabilite prin metode similare cu cele aplicate la celuloză și la amidon. Pentru separarea și identificarea monozaharidelor rezultate din hidroliza acestor polizaharide a fost folosită cu mare succes metoda cromatografiei de repartiție pe coloane cu diferiți adsorbanți sau pe hîrtie.

Pentozani. *Xilanul* $(C_5H_8O_4)_n$, un însoțitor permanent al celulozei din lemn și din paie, în care se găsește în proporție de 11—30%, se extrage ușor din aceste materiale cu o soluție de hidroxid de sodiu.

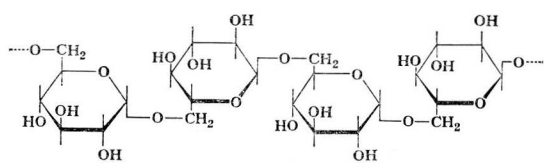
Macromoleculele xilanului sînt compuse din resturi de D-xilopiranoză, unite prin legături 1,4-β-glicozidice, deci la fel ca în celuloză. Prin metoda

determinării grupelor marginale s-a ajuns însă la concluzia unei structuri ramificate, în care asemenea catene de circa 40 resturi de xiloză sînt unite între ele, prin legături 1,3-glicozidice. Xilanul este o componentă a *hemicelulozelor* din lemn.

Arabanul, de asemenea mult răspîndit în natură, are o structură complexă, cu multiple ramificații, în care resturile de L-arabinoză sînt conținute întotdeauna în formă furanozică și sînt legate prin diferite tipuri de legături glicozidice.

Hexozani. 1. *Glucozani. Dextrani.* Încă de mult s-a observat, la fabricarea zahărului din sfeclă, apariția accidentală a unor polizaharide cu o consistență gelatinoasă, care produc mari dificultăți la cristalizare. Aceasta se datorește infectării soluției de zahăr cu bacterii din grupa *Leuconostoc*, care utilizează restul de glucoză al zaharozei punînd în libertate fructoză.

Caracteristică pentru dextrani este legătura 1,6-α-glicozidică:



Dextranul produs de o tulpină de *Leuconostoc mesenteroides* se utilizează ca înlocuitor de plasmă sanguină. Acest dextran conține, cu mare probabilitate, catene laterale compuse dintr-un rest de glucoză, fixate pe o catenă principală de tipul formulat mai sus, și anume în proporție de 1 : 5. Menținerea dextranului timp îndelungat, în sînge, se datorește lipsei unei enzime adaptată legăturii 1,6.

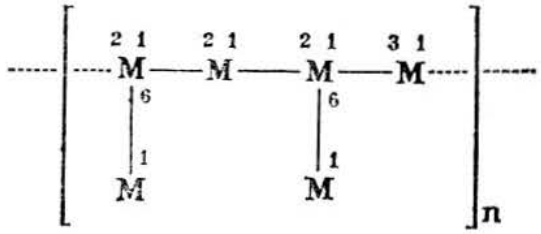
Laminarina, o polizaharidă izolată din alga marină *Laminaria claustoni*, conține macromolecule compuse din resturi de β-D-glucopiranoză, legate prin legături 1,3-glicozidice.

Glucanul insolubil, izolat din pereții celulelor de drojdie, are aceeași structură, cu legături β-1,3, ca laminarina.

2. *Manani. a.* Se găsesc manani în nuca de fildeș, în drojdia de brutărie, în lemnul coniferelor (lemnul foioaselor nu conține manani), în coaja dură a multor sîmburi (curmale, coacăze). Acești manani și mananul de salep (din diverse specii de orchidee) (probabil și mananul din conifere) se compun din macromolecule cu resturi de D-manopiranoză legate prin legături β-1,4, la fel ca în celuloză.

b. Mananii din microorganisme au structură și proprietăți deosebite de ale mananilor din plante superioare. Vom menționa numai *mananul din drojdie*, izolat din guma acestei vietuitoare. Macromolecula se compune din unități

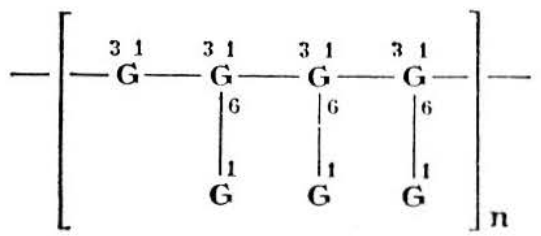
de cîte şase resturi de manoză, ramificate în două locuri. În aceste unităţi, resturile de manoză sînt legate în poziţiile 1,2, 1,3 şi 1,6. Una din structurile posibile, ale unităţii ce se repetă în catena macromoleculară, este următoarea (în care M reprezintă un rest de manoză):



c. Mult răspîndite sînt unele *polizaharide mixte*, conţinînd manoză alături de alte monozaharide. Un *gluco-manan* se găseşte în mananul-konjak (din *Conophallus konjaku*) folosit ca aliment în Japonia. *Galacto-manani* se găsesc în multe plante, printre care şi boabele de cafea, iar un *arabo-manan* (conţinînd D-arabinoză) a fost identificat în bacilii tuberculozei. D-Manoză combinată mai apare încă în mucoidul din albuşul de ou şi în globulinele din serul sanguin.

3. *Galactani.* Deşi atît D-galactoza cît şi L-galactoza sînt mult răspîndite printre polizaharidele mixte (gume şi mucilagii vegetale) ele se întîlnesc mai rar neasociate cu alte monozaharide.

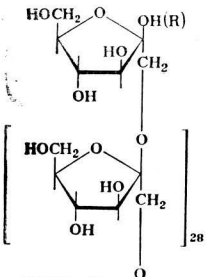
Galactogenul produs de melcul obişnuit *(Helix pomatia)* serveşte acestui animal ca hidrat de carbon de rezervă, alături de glicogen, de asemenea prezent; rezerva de galactogen este însă atacată numai după consumarea glicogenului. Galactogenul, cu structură mult ramificată, conţine resturi de D-galactopiranoză (alături de puţină L-galactoză) unite prin legături 1,6 şi 1,3:



Galactanul care însoţeşte acidul pectic, în pectinele vegetale (v. mai departe), este dimpotrivă compus din resturi de D-galactopiranoză, legate β-glicozidic, în poziţiile 1,4.

Pentru a ilustra marea diversitate de structuri întîlnite la aceste polizaharide, vom mai menţiona *galactocaroloza*, sintetizată de un mucegai (*Penicillium charlesii)*, cînd creşte pe medii conţinînd galactoză. Această polizaharidă se compune din resturi de β-D-galactofuranoză, unite prin legături 1,5. Datorită structurii furanozice, galactocaroloza se hidrolizează mult mai uşor decît galactanul din pectine.

4. *Fructozani.* Polizaharidele D-fructozei, mult răspîndite în vegetale, în special în compozitee și graminee, se împart în două clase, ai căror reprezentanți caracteristici sînt inulina și levanul. În plantă, fructozanii au funcțiunea de hidrați de carbon de rezervă, fie singuri, fie împreună cu amidonul.



Inulina

Inulina se găsește în rădăcinile de dalia, de nap porcesc, de cicoare și de iarbă mare *(Inula helenium)*. Se izolează din acestea prin extragere cu apă, în care se dizolvă relativ ușor și din care cristalizează după cîtva timp. Remarcabilă este ușurința cu care aceste polizaharide se hidrolizează cu acizi (aproape tot atît de repede ca zaharoza) dînd fructoză.

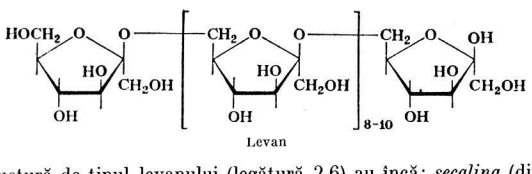
Metodele fizice și chimice confirmă o structură în care resturile de D-fructofuranoză sînt legate β-glicozidic, prin legături 1,2.

Se admite (Hirst) că marginea reducătoare a moleculei (R) este legată de un rest de D-glucopiranoză, în același mod ca în trizaharida formulată înainte (p. 285). Este probabil că inulina se formează, întocmai ca și această trizaharidă, prin reacții de transfructozilare consecutive.

Structură de tipul inulinei (legături 1,2) mai au și alți fructozani, de exemplu: *graminina* (din secară), *asparagozina* (din sparanghel) și *sinistrina* (din ceapa de mare).

Levanul este o gumă, produsă de bacterii ca *Bacillus mesentericus* și *Bacillus subtilis*, cînd acestea sînt crescute pe soluții de zaharoză. Numele vine de la puterea rotatorie levogiră a acestui compus (comparabilă dealtfel cu a inulinei), ce contrastează cu puterea dextrorotatorie a dextranilor.

Levanul este compus din catene scurte de D-fructofuranoză, unite β-glicozidic, în pozițiile 2,6:



Levan

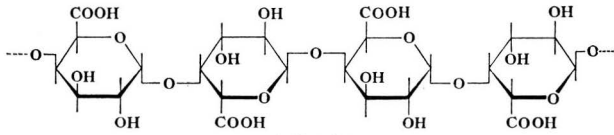
Structură de tipul levanului (legătură 2,6) au încă: *secalina* (din secară necoaptă) și *fleina* (dintr-o altă graminee: timoftica; *Phleum pratense*), precum și polizaharidele din frunzele de orz și din șuvarul de munte *(Poa trivialis)*.

Poliuronide. Se disting *poliuronide simple*, care dau prin hidroliză acizi uronici de diferite tipuri, și *poliuronide mixte*, care în afară de acizi uronici

mai dau şi monozaharide. În prima categorie se numără *acidul pectic* şi *acidul alginic*; cea de-a doua este reprezentată prin *poliuronidele bacteriale* şi prin *gumele şi mucilagiile vegetale.*

1. *Acidul pectic* este componenta principală a *pectinei*, o polizaharidă de schelet, care se găseşte în pereţii celulelor mai tuturor plantelor, mai ales în fructe şi în ţesuturile tinere, dar şi în lemn. În pectină, grupele carboxil ale acidului pectic sînt parţial esterificate cu metanol şi parţial neutralizate cu calciu sau magneziu. De obicei, pectina este asociată cu un araban şi un galactan (v. mai sus), cu care nu este înrudită chimic. Pectina formează geluri cînd este încălzită cu o soluţie de zaharoză slab acidulată, de aceea serveşte la fabricarea peltelii şi a marmeladelor.

Prin metoda metilării şi prin metoda oxidării cu acid periodic s-a stabilit că acidul pectic este format din resturi de acid α-D-galacturonic, în formă piranozică, unite prin legături 1,4:



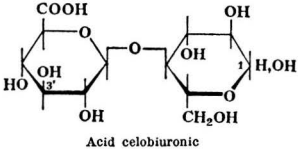
Acid pectic

Greutatea moleculară a acidului pectic, din diverse surse, variază între 25 000—100 000.

Acidul pectic şi sarea lui de calciu sînt insolubile în apă; sarea de sodiu este uşor solubilă. Prin hidroliză cu acizi minerali dă acid D-galacturonic, care la prelungirea fierberii trece în furfurol.

Acidul alginic are aceeaşi funcţie fiziologică în algele marine, ca acidul pectic în plantele terestre. La hidroliză dă acid D-manuronic, care este legat în macromoleculă, în formă piranozică, prin legături 1,4-β.

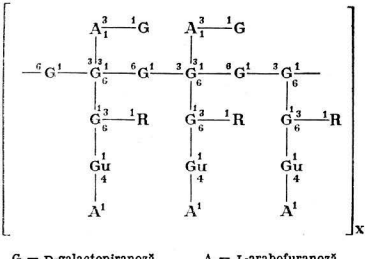
2. *Poliuronide din bacterii (Immuno-polizaharide).* Multe bacterii produc, în mediile de cultură sau în sîngele animalelor, polizaharide cu proprietăţi de antigeni (v. acolo). Polizaharida specifică a pneumococului dă, prin hidroliză parţială, *acid celobiuronic* (4-[β-D-glucuronozido]-D-glucoză):



Acid celobiuronic

Polizaharida respectivă este compusă din asemenea unități, legate β-glicozidic între pozițiile 1,3′. Structuri similare au și alte polizaharide izolate din bacterii.

3. *Gume și mucilagii vegetale.* Numărul imens de polizaharide aparținînd acestei clase face imposibilă o descriere amănunțită a lor aici. Aciditatea acestor compuși (a căror compoziție unitară este de multe ori îndoielnică) este datorită acizilor D-glucuronic sau D-galacturonic. Afară de aceștia se mai formează, din acești compuși, prin hidroliză: D-galactoză, D-xiloză și L-arabinoză și mai rar L-ramnoză și L-fucoză. Toate aceste monozaharide apar în formă piranozică, cu excepția L-arabinozei, care adoptă întotdeauna forma furanozică. Prin hidroliză menajată se obțin adesea acizi biuronici (asemănători acidului celobiuronic formulat mai sus). Structurile compușilor din această clasă sînt extrem de complexe și foarte ramificate. Ca exemplu se menționează guma arabică, produsă din diverse specii de *Acacia tropicali.* Se admite că unitatea, prin a cărei repetare este constituită macromolecula, conține 11 resturi de galactoză, 5 de arabinoză, 3 de ramnoză și 3 de acid glucuronic. Una din așezările posibile ale acestor resturi este:



G = D-galactopiranoză A = L-arabofuranoză
Gu = acid D-glucuronic R = L-ramnopiranoză

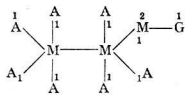
Una din reprezentările posibile ale unei unități ce se repetă în acidul arabic.

Polizaharide conținînd azot. *Chitina.* Substanța organică de schelet a insectelor, viermilor și moluștelor este o polizaharidă conținînd azot. Chitina se mai găsește și în ciuperci. După cum s-a arătat la pagina 275, chitina dă, prin hidroliză, N-acetil-glucozamină. Prin cercetări cu raze X s-a stabilit că macromoleculele chitinei au o structură și așezare paralelă în cristal (perioada de identitate este 10,4 Å), în totul asemănătoare cu a celulozei, de care se deosebesc prin faptul că grupa OH din poziția 2, a acesteia, este înlocuită printr-un rest $NHCOCH_3$. Această structură explică marea rezistență mecanică a chitinei.

Muco-polizaharide. Combinațiile din această clasă se găsesc adesea în organismul animal, asociate cu polipeptide sau proteine conținînd hidrați de carbon (*glicoproteide* și *mucoproteide*; v. acolo). Vom menționa, în primul rînd, cele patru substanțe ale grupelor sanguine (A, B, AB și 0).

Substanța grupei sanguine A conține în porțiunea polizaharidică N-acetil-glucozamină, N-acetil-condrozamină, L-fucoză și D-galactoză, iar porțiunea polipeptidică este compusă din 11 amino-acizi.

Ovomucoida, din albușul de ou, rămîne în soluție după coagularea proteinelor, dar precipită cu etanol. Porțiunea de hidrat de carbon din ovomucoidă (20 %) are următoarea structură probabilă:



în care M = manoză, G = D-galactoză, iar A = N-acetil-D-glucozamină, toate în forma piranozică. Formula reprezintă molecula întreagă; substanța aceasta nu este deci o polizaharidă propriu-zisă, ci mai degrabă o oligozaharidă compusă din 11 resturi de monozaharide. Remarcabil este conținutul mare în azot, datorit glucozaminei.

Acidul hialuronic, găsit în mucoida din umoarea sticloasă și din cordonul ombilical, dă prin hidroliză N-acetil-glucozamină și acid glucuronic, în proporție echimoleculară. Aceste două componente sînt legate între ele alternativ în catene macromoleculare, cu greutate moleculară aproximativ 200 000. S-a putut izola, prin hidroliză parțială, o dizaharidă compusă din cei doi derivați menționați mai sus. În organism se găsește o enzimă, *hialuronidaza*, care hidrolizează această polizaharidă. În organism, acidul hialuronic este legat de proteine (mucoide, v. p. 436).

Polizaharide conținînd resturi de sulfat. Polizaharidele din algele marine conțin adesea sulf legat sub formă de sulfat acid, $>CH-O-SO_3H$. Vom menționa numai *agarul*, din algele roșii (diferite specii de *Gelidium*), din mările japoneze, care dă prin hidroliză D-galactoză, alături de puțină L-galactoză. Resturile de acid sulfuric apar în proporție mică (0,5 %), probabil și din cauză că ele se elimină în operațiile de purificare. Utilizarea agarului în mediile de cultură pentru microbii este cunoscută.

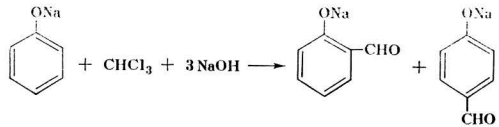
În organismul animal se găsesc mai multe polizaharide complexe, conținînd azot și resturi de sulfat, de obicei asociate cu proteine. Una dintre acestea, *acidul condroitin-sulfuric* este, alături de colagen, o componentă esențială a cartilajelor (de exemplu a septului nazal) și a materiei organice din oase și din piele. Acidul condroitin-sulfuric este o polizaharidă compusă din acid glucuronic și din N-acetil-condrozamină, în proporție echivalentă. Restul de acid sulfuric este legat de condrozamină. Acidul condroitin-sulfuric formează combinații cu proteinele.

Heparina, un anticoagulant sanguin utilizat în medicină, este un copolimer al glucozaminei cu acid D-glucuronic. Restul de acid sulfuric este legat de atomul de azot.

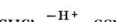
3. ALDEHIDE ȘI CETONE FENOLICE

Aldehide și cetone fenolice se întîlnesc frecvent în natură, în special în vegetale. Pentru sinteza lor nu se pot aplica decît rar metodele generale de preparare ale aldehidelor și cetonelor. În schimb, marea reactivitate a nucleului fenolic dă posibilitatea unor sinteze speciale.

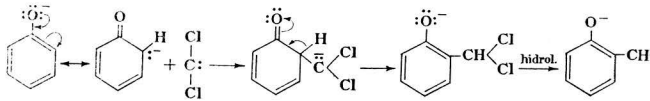
1. *Sinteza aldehidelor fenolice după Reimer și Tiemann* (1876). Fenolul reacționează cu cloroformul, în prezența hidroxidului de sodiu, dînd *o*-hidroxibenzaldehidă (salicilaldehidă) și *p*-hidroxibenzaldehidă:



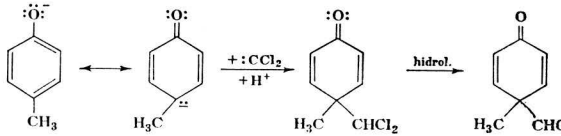
Intermediar ia naștere diclorcarbena, prin acțiunea hidroxidului alcalin asupra cloroformului (v. vol. I):



Carbena avînd un orbital neocupat la carbon este puternic electrofilă și reacționează cu ionul de fenoxid:

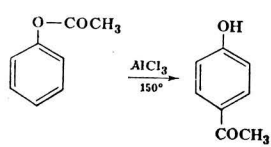


La *o*- și la *p*-cresol, pot fi izolați, alături de aldehide, și compușii clorurați cu caracter cetonic (*chinoli*), corespunzînd produsului intermediar de mai sus (Auwers):



2. *a. Sinteza Friedel-Crafts* a cetonelor (din hidrocarburi aromatice, cloruri acide și clorură de aluminiu) se aplică la eterii fenolilor, nu însă la fenolii liberi, care sînt prea reactivi. Neajunsul acesta poate fi uneori ocolit folosind drept dizolvant nitrobenzenul, care atenuează activitatea clorurii de aluminiu prin formarea unui complex.

b. Transpoziția Fries (1908). Esterii fenolilor se izomerizează cînd sînt încălziți cu clorură de aluminiu, trecînd în cetone fenolice:



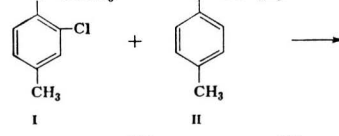
Grupa acil migrează de preferință în poziția *para*, iar cînd aceasta este ocupată, în *orto*. Mecanismul este intermolecular, intermediar apare clorura acidă:

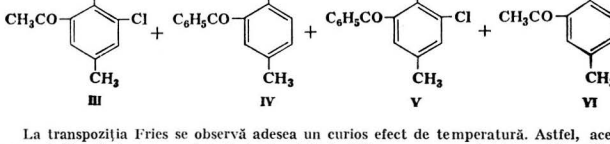
$$C_6H_5—O—COCH_3 + AlCl_3 \longrightarrow C_6H_5—OAlCl_2 + ClOC—CH_3$$

$$CH_3COCl + C_6H_5—O—COCH_3 \xrightarrow{AlCl_3} CH_3CO—C_6H_4—O—COCH_3$$

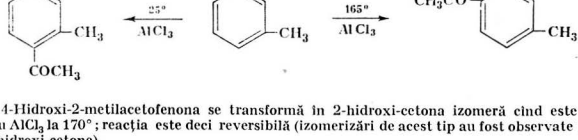
$$CH_3CO—C_6H_4—O—COCH_3 + AlCl_3 \longrightarrow CH_3CO—C_6H_4—OAlCl_2 + ClOC—CH_3 \text{ etc.}$$

Acest mecanism se sprijină pe reacțiile „încrucișate" ce se observă cînd se încălzesc, cu clorură de aluminiu, la 150°, amestecuri de doi fenoli acilați cum sînt I și II; în afară de produșii „normali" de reacție, III și IV, se obțin și hidroxi-cetonele V și VI, ce nu pot lua naștere decît în reacții intermoleculare:





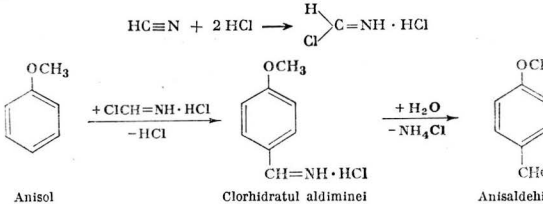
La transpoziția Fries se observă adesea un curios efect de temperatură. Astfel, acetatul de *m*-cresil dă, prin tratare cu clorură de aluminiu, la 25°, aproape numai 4-hidroxi-2-metilacetofenonă (80%), în timp ce la 165° se formează 2-hidroxi-4-metilacetofenona (95%) (Rosenmund):



4-Hidroxi-2-metilacetofenona se transformă în 2-hidroxi-cetona izomeră cînd este încălzită cu $AlCl_3$ la 170°; reacția este deci reversibilă (izomerizări de acest tip au fost observate numai la *p*-hidroxi-cetone).

c. Sinteza aldehidelor fenolice după L. Gattermann. Se obțin aldehide fenolice și eterii lor, saturînd cu acid clorhidric uscat, un amestec al fenolului sau al eterului fenolic cu acid cianhidric, în prezența unui catalizator. În cazul eterilor fenolici se folosește drept catalizator clorură de aluminiu, iar în cazul fenolilor monohidroxilici, de obicei, clorură de zinc; fenolii di- și trihidroxilici reacționează de cele mai multe ori fără catalizator. Produsul acestei

reacții este o *aldimină*, care, încălzită cu apă, trece, prin hidroliză, în aldehida respectivă. Se admite că acidul cianhidric adiționează o moleculă de acid clorhidric și formează o clorură de imidoil, neizolabilă, „clorură de formimidă", care se condensează cu fenolul:

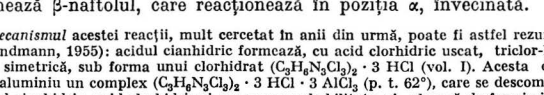


Anisol — Clorhidratul aldiminei — Anisaldehidă

Grupa aldehidică intră numai în poziția *para* față de hidroxil. O excepție o formează β-naftolul, care reacționează în poziția α, învecinată.

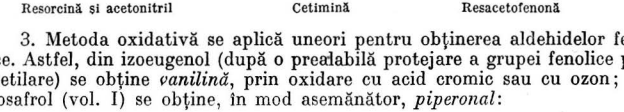
Mecanismul acestei reacții, mult cercetat în anii din urmă, poate fi astfel rezumat (după Ch. Grundmann, 1955): acidul cianhidric formează, cu acid clorhidric uscat, triclor-hexahidrotriazina simetrică, sub forma unui clorhidrat $(C_3H_6N_3Cl_3)_2 \cdot 3$ HCl (vol. I). Acesta dă cu clorură de aluminiu un complex $(C_3H_6N_3Cl_3)_2 \cdot 3$ HCl · 3 $AlCl_3$ (p. t. 62°), care se descompune ușor dînd acid cianhidric, acid clorhidric și, cu mare probabilitate, și „clorură de formimidă" nestabilă. Aceasta este probabil intermediarul în reacția de formare a aldiminei, așa cum s-a formulat mai sus.

d. Nitrilii reacționează analog acidului cianhidric și dau cetone fenolice (K. Hoesch):



Resorcină și acetonitril — Cetimină — Resacetofenonă

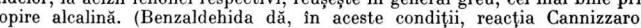
3. Metoda oxidativă se aplică uneori pentru obținerea aldehidelor fenolice. Astfel, din izoeugenol (după o prealabilă protejare a grupei fenolice prin acetilare) se obține *vanilină*, prin oxidare cu acid cromic sau cu ozon; din izosafrol (vol. I) se obține, în mod asemănător, *piperonal*:



Izoeugenol — Vanilină — Izosafrol — Piperonal

Proprietăți. Reactivitatea grupei carbonil, în aldehidele fenolice, este similară cu a benzaldehidei, dar în general mai slabă. Aldehidele fenolice reduc soluția amoniacală de săruri de argint, nu însă soluția Fehling. La aer nu suferă autoxidare (din cauza acțiunii inhibante a grupelor fenolice); eterii aldehidelor fenolice se autoxidează însă normal. Oxidarea *o-* și *p*-hidroxi-aldehidelor, la acizii fenolici respectivi, reușește în general greu, cel mai bine prin topire alcalină. (Benzaldehida dă, în aceste condiții, reacția Cannizzaro.) *m*-Hidroxibenzaldehida și eterii aldehidelor fenolice dau reacție Cannizzaro normală.

Cu apă oxigenată, în mediu alcalin, *o-* și *p*-hidroxi-aldehidele și -cetonele reacționează înlocuind grupa carbonil printr-un hidroxil:



o- sau *p*-HO—C_6H_4—$COCH_3$ + HO—OH ⟶ HO—C_6H_4—OH + HOOC—CH_3

Hidroxilul fenolic al aldehidelor și cetonelor fenolice reacționează normal; el poate fi alchilat și acilat. Cu clorură ferică, substanțele din această clasă dau colorații intense, datorite grupelor OH fenolice.

Reprezentanți mai importanți ai clasei. *Salicilaldehida*, *o*-hidroxibenzaldehida (p.t. 1,6°; p.f. 196°) se găsește în unele uleiuri eterice, cum este cel de crețușcă *(Spiraea ulmaria)*. Glicozida aldehidei salicilice, *helicina*, a fost izolată din diverse specii de spiraea.

Combinația sodată (fenoxidul) a salicilaldehidei este galbenă, spre deosebire de a *p*-hidroxibenzaldehidei care este incoloră.

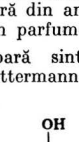
Salicilaldehida servește la prepararea cumarinei (p. 667).

p-Hidroxibenzaldehida (cristale cu p.t. 116°) se obține prin reacția Reimer-Tiemann, alături de aldehida salicilică.

Eterul metilic al acestei combinații, *anisaldehida (p-metoxibenzaldehida)* (lichid, p.f. 248°), se găsește în unele uleiuri eterice și se prepară din anetol (vol. I), prin oxidare cu acid cromic sau cu ozon. Servește în parfumerie.

Protocatechualdehida (3,4-dihidroxibenzaldehida) se prepară sintetic din pirocatechină, prin metoda Reimer-Tiemann sau Gattermann.

Vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehida), eterul monometilic al protocatechualdehidei (cristale cu p. t. 83°, sublimabile), este principiul parfumat al vaniliei (fructele de *Vanilia planifolia*, care conțin vanilină în proporție de aproximativ 2%), al orhideei din Bucegi *(Nigritella angustifolia)* și a altor plante. Vanilina se prepară pe scară mare, pornindu-se de la izoeugenol sau de la guajacol, prin metodele arătate mai sus, sau prin oxidarea blândă a acidului ligninsulfonic.



Protocatechualdehidă

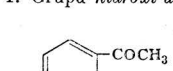
Izovanilina (3-hidroxi-4-metoxibenzaldehida) și *veratrumaldehida* (3,4-dimetoxibenzaldehida) se obțin din protocatechualdehidă respectiv din vanilină, prin metilare. Izovanilina nu se găsește în natură, veratrumaldehida numai rar.

Piperonalul (heliotropina), eterul metilenic al protocatechualdehidei (p.t. 37°), se obține prin oxidarea acidului piperic sau a izosafrolului, după

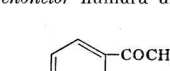
cum s-a arătat mai sus. Această metodă din urmă se aplică și industrial. Prin hidroliză cu acizi diluați, piperonalul dă protocatechualdehidă și formaldehidă. Piperonalul are miros de heliotrop; servește în parfumerie.

Cetone fenolice. În regnul vegetal se întîlnesc numeroase cetone fenolice, atît libere cît și sub formă de eteri fenolici sau de glicozide. După constituția lor chimică, distingem mai multe grupe:

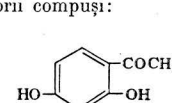
1. Grupa *hidroxi-acetofenonelor* numără următorii compuși:



p-Hidroxiacetofenonă



Resacetofenonă

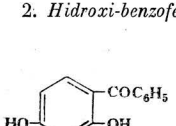


Galacetofenonă

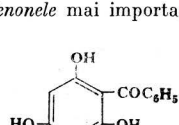
p-Hidroxiacetofenona (p.t. 107°) apare sub forma glicozidei *piceina* în acele bradului și în coaja de salcie.

Resacetofenona (p.t. 142°) se obține sintetic prin încălzirea resorcinei cu acid acetic și clorură de zinc. Eterul monometilic în poziția *para* față de carbonil, *paeonolul*, se găsește, ca glicozidă, în bujor. *Galacetofenona* este un produs sintetic obținut din pirogalol, acid acetic și clorură de zinc.

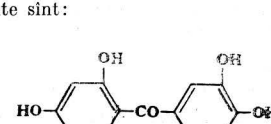
2. *Hidroxi-benzofenonele* mai importante sînt:



Galobenzofenona



Florbenzofenona



Maclurina

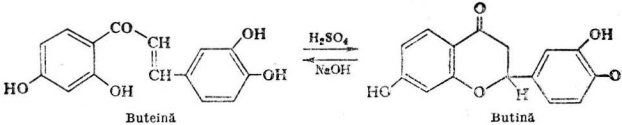
Galobenzofenona se prepară sintetic din pirogalol, acid benzoic și clorură de zinc. Sub numele de galben de alizarină A, a servit drept colorant. Pe mordant de aluminiu dă o colorație galbenă, rezistentă.

Florbenzofenona este tot un produs sintetic, preparat din floroglucină și benzonitril, prin metoda Hoesch. Eterii metilici ai florbenzofenonei, izolați din coaja de „coto" (a unei specii de lauracee sudamericane) se numesc *cotoine.*

Maclurina este colorantul din „lemnul galben" al arborelui *Chlorophora* sau *Maclura tinctoria,* din Brazilia. Structura acestei substanțe a fost stabilită prin eterificarea hidroxililor cu sulfat de metil și topirea alcalină a eterului pentametilic obținut. Operația aceasta duce la trimetil-eterul floroglucinei și la acidul veratric. Maclurina a fost preparată și sintetic, din floroglucină și nitrilul acidului protocatechic, prin metoda Hoesch. În lemnul galben, maclurina este însoțită de o flavonă, morina (v. acolo), utilizată de asemenea drept colorant.

3. Hidroxi-derivații benziliden-acetofenonei, numiți *chalcone* (vol. I), se întîlnesc în unele specii vegetale. Chalconele sînt de aproape înrudite cu coloranții naturali din importanta clasă a flavonelor (v. acolo).

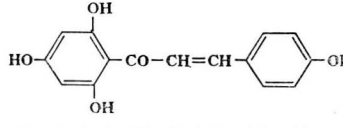
Buteina se găsește sub formă de glicozidă în florile de *Butea frondosa* din Asia orientală. Această glicozidă este întrebuințată drept colorant, sub numele de Tesu. Prin tratare cu acizi, buteina se ciclizează, printr-o adiție intramoleculară, trecînd în derivatul dihidroflavonic (flavanonic) corespunzător, *butina*:



Buteină Butină

Sub influența alcaliilor, se regenerează derivatul chalconic. O transformare asemănătoare se produce probabil și în plantă.

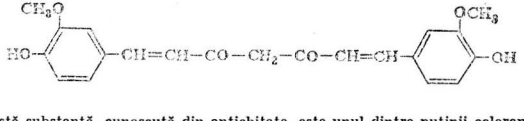
Salipurpolul se întîlnește, sub forma glicozidei sale, *salipurpozida*, în unele specii de salcie. Structura sa rezultă din topirea alcalină, care duce la floroglucină și acid *p*-hidroxicinamic (acid *p*-cumaric):



Formula aceasta se deosebește de a floretinei, descrisă mai jos, prin lipsa a doi atomi de hidrogen. Proprietățile fiziologice ale glicozidelor celor două combinații sînt identice.

Cartamina are același schelet ca salipurpolul, dar conține, în nucleul floroglucinic, un hidroxil mai mult decît acesta. Cartamina este colorantul din florile de șofrănaș *(Charthamus tinctorius)*, cultivat înainte și în țara noastră.

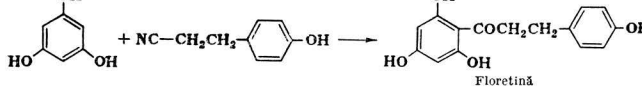
Curcumina este colorantul galben din „curcuma", rădăcina plantei *Curcuma longa*, originară din Asia orientală:



Această substanță, cunoscută din antichitate, este unul dintre puținii coloranți substantivi naturali ai bumbacului. Se întrebuințează și ca indicator, căci virează în brun cu alcaliile. În stare liberă, combinația aceasta apare în forma enolică a formulei de mai sus.

4. Glucozida *florizina* (Phlorrhizin), din coaja mărului, părului, prunului, din rosacee și din alte plante, se desface prin hidroliză cu acizi sau cu emul-

sină în glucoză și în *floretină*. Această hidroxi-cetonă este scindată de alcalii, la cald, în acid *p*-hidroxihidrocinamic (acid floretinic) și floroglucină. Floretina a fost sintetizată prin condensarea nitrilului acidului *p*-hidroxihidrocinamic cu floroglucină după Hoesch:



Floretină

În formulă, este însemnat printr-o steluță acela dintre hidroxilii floretinei de care este legat restul de glucoză, în glucozidă. Florizina produce la animalele superioare diabet artificial (glucozurie); servește în cercetări fiziologice.

Produși vegetali cu schelete C_6-C_3 și C_6-C_3-C_6. În natură sînt mult [răspîndiți derivați de fenoli cu o catenă laterală de trei atomi de carbon și alții conținînd două nuclee fenolice legate la marginile unei asemenea catene. Din prima categorie fac parte compuși ca anetolul, eugenolul, safrolul, descriși în vol. I, și alții descriși în prezentul volum, ca de exemplu: acidul cinamic, acidul cafeic, cumarinele, fenilalanina, tirosina, efedrina, cloramfenicolul și numeroși alți compuși izolați din plante. Sub numele de *lignani* se cuprind o serie de dimeri ai eugenolului și ai altor alil- sau propenil-fenoli, izolați din rășini de conifere. Cel mai important compus din această clasă este însă lignina. Printre produșii naturali cu schelet C_6-C_3-C_6 se numără buteina, butina, floretina, descrise în paginile precedente, apoi: antocianidinele, flavonele, catechinele și unii alcaloizi.

Toți compușii cu schelete C_6-C_3 și C_6-C_3-C_6 provin din transformări biochimice ale hidraților de carbon. Ca intermediari apar acidul shikimic și acidul prefenic (v. acolo).

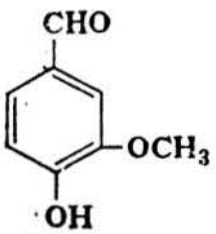
Lignina este, după cum s-a mai spus, o componentă esențială a lemnului, a doua în importanță după celuloză. Separarea de celuloză, cu care este intim întrețesută, se bazează pe hidroliza acesteia cu acizi tari, urmată de obicei de dizolvarea celulozei degradate, cu soluție cuproxam. Aceste operații brutale produc probabil și modificări în structura lignineі.

Lignina astfel obținută se prezintă ca o masă amorfă, brună, insolubilă în apă și în dizolvanții organici, cu proprietățile unui polimer de greutate moleculară mijlocie.

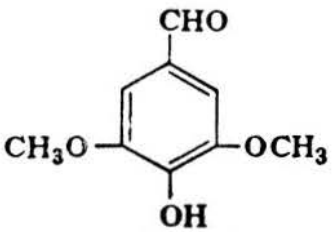
Analiza elementară arată prezența elementelor C, H și O, în proporții variind cu specia vegetală și vîrsta plantei. Prin analiză funcțională (metoda Zeisel; vol. I), s-a găsit că lignina de conifere conține 15—16% grupe metoxil, CH_3O, fenolice, iar lignina de foioase 21—22% asemenea grupe. S-au pus în evidență și grupe OH fenolice în proporție mică, 0,6%.

Prin oxidarea blîndă a lignineі din lemn de conifere (gimnosperme), cu nitrobenzen sau oxid cupric, în soluție alcalină, la 160°, se obține *vanilină*. Din lignina de foioase (angiosperme) se formează, alături de vanilină, și *aldehida siringilică*. Dacă se încălzește lignină de conifere, cu KOH concentrat, la 170°, iar produșii obținuți se metilează cu dimetilsulfat (pentru a proteja grupele OH fenolice liberate) și apoi se oxidează cu permanganat se obțin, printre alți produși

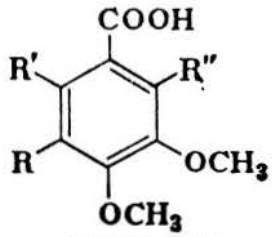
de oxidare, *acidul veratric* (v. acolo), *acidul izohemipic* și *acidul metahemipic*. Din lignina de foioase se obține, în mod similar, și *acid trimetilgalic*:



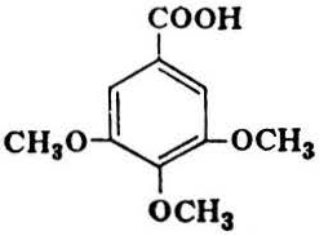
Vanilină



Aldehidă siringilică



Acid hemipic (R=R'=H; R''=COOH)
Acid izohemipic (R=COOH; R'=R''=H)
Acid metahemipic (R'=COOH; R=R''=H)

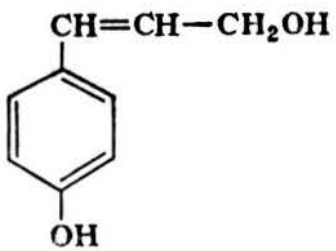


Acid trimetilgalic

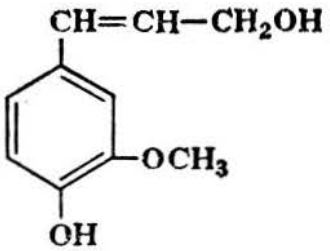
Se deduce de aici că lignina de conifere conține, în majoritatea ei, un inel de guajacol (eter monometilic al pirocatechinei) în timp ce lignina foioaselor conține, alături de acesta, și un inel de eter 1,3-dimetilic al pirogalolului.

Grupa aldehidică, respectiv grupa carboxil din produșii de oxidare de mai sus, provine dintr-o catenă laterală. Aceasta are trei atomi de carbon, după cum s-a stabilit prin etanoliză, în prezență de HCl (H. Hibbert) și prin hidrogenare catalitică cu cromit de cupru la 250° și 275 at. În aceste reacții se obțin diferiți compuși simpli cu schelet C_6-C_3, ce iau naștere prin ruperi de legături C—O.

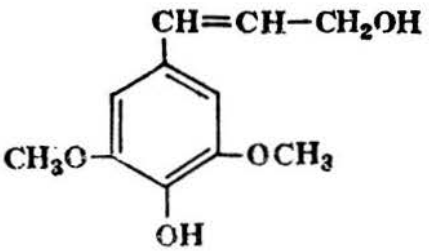
S-a bănuit încă de mult (Klason, 1897) că lignina de conifere este polimerul *alcoolului coniferilic* (alcool *p*-hidroxi-*m*-metoxicinamilic). Această ipoteză a fost confirmată prin lucrările strălucite ale lui K. Freudenberg (1930—1965). Alcoolul coniferilic se găsește în sucul cambial al coniferelor, sub forma glicozidei *coniferina* (v. acolo). În regiunea din cambium în care are loc sinteza ligninei se găsesc și enzimele: β-glucozidază, laccază și peroxidază. Prima pune în libertate alcoolul coniferilic din coniferină. Laccaza face parte din clasa fenol-oxidazelor. Ea produce o dehidrogenare a alcoolului coniferilic cu oxigen din aer, ducînd la un radical liber care se polimerizează. În mod similar acționează și peroxidaza, folosind însă ca oxidant apa oxigenată. Încorporîndu-se alcool coniferilic marcat cu ^{14}C în sucul coniferelor, s-a izolat din păturile de celule în care are loc sinteza, o lignină radioactivă.



Alcool *p*-hidroxicinamilic



Alcool coniferilic

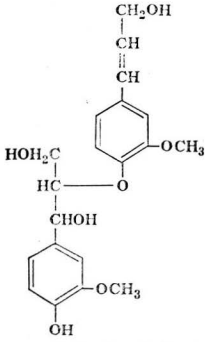


Alcool sinapic

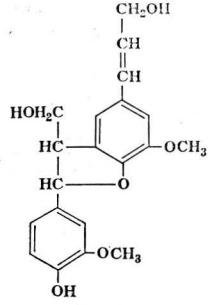
Lignina se formează prin copolimerizarea dehidrogenantă a alcoolului *p*-hidroxicinamilic, cu alcoolul coniferilic și cu alcoolul sinapic. Această reacție poate fi realizată și *in vitro* în prezența fenol-oxidazei (în soluție foarte diluată, la *pH* 5,5 și 20°) obținîndu-se lignine deosebit de pure. Dacă amestecul supus polimerizării dehidrogenante conține cei trei alcooli în proporția 6 : 80 : 14, se obține o lignină cu aceeași compoziție și cu proprietăți identice cu ale ligninei de molid. În lignina de fag cei trei alcooli apar probabil în proporția 5 : 49 : 46.

Prin întreruperea dehidrogenării enzimatice înainte de sfîrșit se pot izola dimeri ai alcoolilor hidroxi-cinamilici (lignani sau oligolignoli), care apar ca intermediari în sinteza ligninelor.

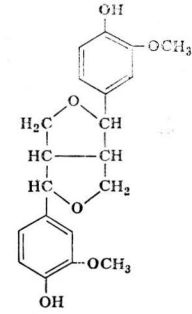
Au fost izolați numeroși asemenea lignani, din care redăm aici trei (toți trei derivînd de la alcoolul coniferilic).



Eter guajacil-gliceril-coniferilic (I)



Alcool dehidroconiferilic (II)

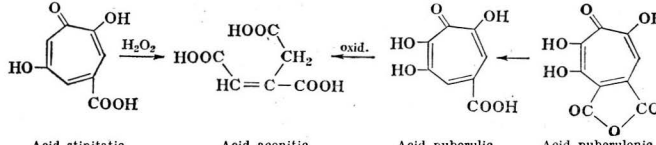


Pinorezinol (III)

Primii doi conțin grupa —CH=CH—CH_2OH prin care se pot lega de alte molecule de alcooli hidroxi-cinamilici spre a forma macromolecule de lignină. Pinorezinolul se leagă printr-o grupă OH fenolică de o moleculă de alcool coniferilic, în același mod ca în I, dînd un trimer, guajacil-gliceril-β-pinorezinol-eterul, care, la rîndul lui, se poate condensa mai departe după aceeași schemă. În consecință diferitele lignine naturale sau sintetice au structuri complicate, neunitare.

4. TROPOLONA ȘI TROPONA

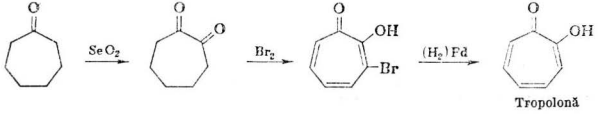
Tropolona. Pentru a explica caracterul aromatic al *acidului stipitatic*, un metabolit al microorganismului *Penicillium stipitatum*, s-a propus, pe bază de considerații teoretice, o formulă cu inel cicloheptatrienic (M.J.S. Dewar, 1945). Formula aceasta a fost confirmată, între altele, prin oxidare la acid aconitic. Tot acid aconitic se obține dintr-un alt produs natural, *acidul puberulonic* (din *Penicillium puberulum*), care mai întîi se decarboxilează la fierbere cu apă dînd *acidul puberulic*:



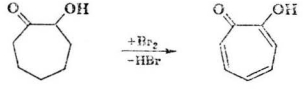
Acid stipitatic — Acid aconitic — Acid puberulic — Acid puberulonic

Sistemul ciclic de bază al acestor compuși, *cicloheptatrienolona*, sau *tropolona*, apare și în alți produși naturali, între alții în cele trei α-, β- și γ-*tujaplicine*, $C_{10}H_{12}O_2$, izolate din lemnul de cedru roșu (*Thuja plicata*), care sînt izopropil-tropolone izomere, diferînd între ele prin poziția grupei izopropil față de atomii de oxigen. Alcaloidul *colchicina* conține de asemenea un inel tropolonic.

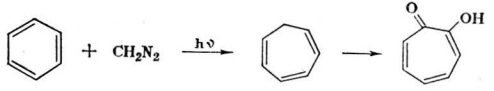
Sinteze. Mai multe sinteze ale tropolonei pornesc de la 1,2-cicloheptandionă, care se obține din cicloheptanonă (suberonă) prin oxidare cu bioxid de seleniu. Cicloheptandiona tratată cu brom suferă dehidrogenare și dă o bromtropolonă, din care se elimină bromul prin hidrogenare catalitică în prezența paladiului (J.W. Cook, 1951):



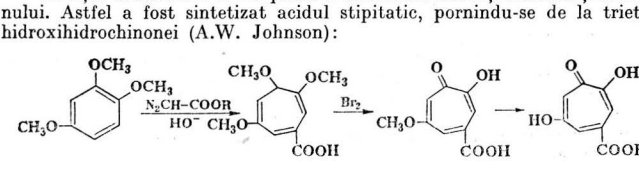
Dehidrogenarea cicloheptandionei poate fi efectuată și direct cu bromsuccinimidă (T. Nozoe, 1951). O variantă mai simplă a acestei metode pornește de la α-hidroxicicloheptanonă, obținută din acid pimelic prin condensare aciloinică. Aceasta este dehidrogenată cu brom într-o singură etapă pînă la tropolonă (D.J. Cram):



O altă sinteză se bazează pe o reacție de lărgire a nucleului benzenic cu diazo-derivați alifatici (vol. I). Astfel, din benzen și diazometan se obține *cicloheptatriena* sau *tropilidena*; aceasta oxidată cu permanganat trece, cu randament mic, în tropolonă (W.E. Doering):

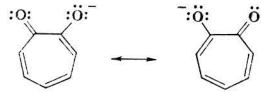


Reacția aceasta din urmă poate fi extinsă la derivați substituiți ai benzenului. Astfel a fost sintetizat acidul stipitatic, pornindu-se de la trieterul hidroxihidrochinonei (A.W. Johnson):

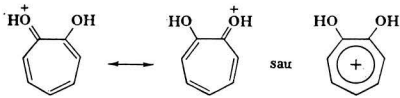


Proprietăți. 1. Tropolona formează cristale incolore, cu p.t. 50°, volatile, ușor solubile în apă și în dizolvanții organici. Derivații tropolonei sînt de asemenea incolori sau slab gălbui.

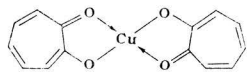
2. Tropolona este un acid relativ tare ($pK_a = 7{,}0$); descompune bicarbonatul cu efervescență. Anionul, de culoare galbenă, poate fi reprezentat prin două structuri echivalente (de energie egală); electronii π sînt deci repartizați simetric în întregul sistem:



Tropolona are de asemenea caracter bazic, căci formează săruri cristalizate cu acizii tari, cum sînt acidul clorhidric și acidul picric. Cationul acestor săruri conține un sistem de electroni simetric:



Tropolona dă complecși cu numeroși cationi metalici bi- și trivalenți. Complexul cu cuprul(II), solubil în cloroform, cu următoarea structură, servește la izolarea tropolonelor:

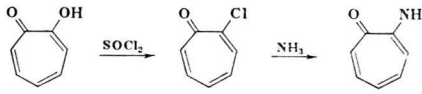


Complecșii cu ionul feric au culoare verde, la tropolonele simple, și roșie la hidroxi- și la benzotropolone. Servesc pentru recunoașterea tropolonelor.

3. Grupa OH a tropolonei poate fi alchilată cu diazometan, prin tratare cu ioduri sau sulfați de alchil și alcalii și chiar prin simplă încălzire cu un alcool și acid clorhidric. Această ultimă reacție are o mare asemănare cu metoda curentă pentru prepararea esterilor acizilor carboxilici. Eterii astfel obținuți pot fi hidrolizați atît cu acizi cît și cu baze și au deci caracter de esteri. Comportarea aceasta se explică prin structura tropolonei, care poate fi considerată ca un vinilog al carboxilului (un carboxil în care O și OH sînt despărțiți printr-un sistem de duble legături conjugate). În concordanță cu această interpretare, grupa CO din tropolonă nu dă reacțiile normale ale grupei carbonil cetonice (nu formează oxime, hidrazone etc.).

Grupa OH din tropolonă poate fi acilată. Tropolona formează un acetat, un benzoat etc.

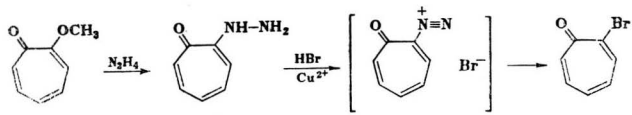
4. Caracterul de carboxil vinilog al tropolonei se manifestă într-o serie de reacții de înlocuire a grupei OH. Astfel, prin tratare cu clorură de tionil, tropolona trece în 2-clortroponă. În mod similar, prin tratare cu tribromură sau triiodură de fosfor, se obțin 2-brom- și 2-iodtropona. Acești compuși halogenați au comportare de cloruri acide. 2-Clortropona reacționează cu amoniac, dînd 2-aminotroponă:



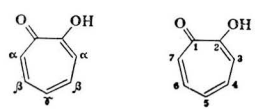
Prin tratare cu NaSH atomul de clor, din poziția 2, poate fi înlocuit cu grupa SH, iar prin tratare cu CH_3ONa poate fi înlocuit cu OCH_3. 2-Clortropona are deci comportarea unei cloruri acide (nu se condensează însă cu benzenul, în condițiile reacției Friedel-Crafts). Prin tratare cu alcalii, 2-halogenotroponele suferă îngustare de ciclu, în modul arătat mai departe.

2-Amino-troponele pot fi acilate la grupa NH_2. Prin tratare cu acid azotos nu dau însă săruri de diazoniu izolabile, ci suferă îngustare de ciclu.

Eterul metilic al tropolonei se comportă ca un ester, de exemplu dă cu hidrat de hidrazină o hidrazină substituită; bromhidratul acesteia oxidat cu sulfat de cupru trece în 2-bromtroponă (fără a da o sare de diazoniu izolabilă):



5. Tropolona este rezistentă la oxidare (v. de ex. metoda de formare din cicloheptatrienă, după Doering) și dă numeroase reacții de substituție electrofilă, asemănîndu-se prin aceasta cu compușii aromatici. Tropolona se comportă ca un fenol, substituindu-se în pozițiile α și γ.

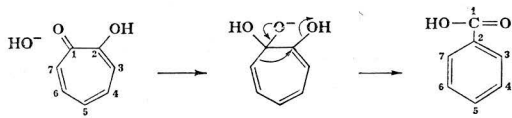


Astfel tropolona dă, prin nitrare cu acid azotic diluat, γ-nitrotropolonă, iar în anumite condiții, alături de aceasta, și mici cantități din izomerul α. Nitrozarea și cuplarea cu diazo-derivați aromatici are loc numai în poziția γ, întocmai ca la fenoli; în aceeași poziție intră și grupele CHO și COOH după

Reimer și Tiemann. Prin bromurarea tropolonei se obține izomerul α; bromurarea complexului cupric duce însă la izomerul γ. Sulfonarea nu reușește cu acid sulfuric concentrat, probabil din cauza formării cationului descris mai sus. Tropolona poate fi însă sulfonată cu acid sulfamic, și dă izomerul γ. Clorometilarea și sinteza cetonelor după Friedel-Crafts nu au putut fi aplicate la tropolonă.

Halogenii în poziția γ arată reactivitate redusă (aromatică). γ-Aminotropolonele se obțin din nitro-, nitrozo- sau azo-derivați prin reducere și pot fi diazotate, dînd reacția Sandmeyer. De asemenea dau reacție Skraup și Doebner-Miller (v. acolo). Această comportare aromatică contrastează cu aceea a izomerilor α (v. mai sus). β-Aminotropolona trece la tratarea cu acid azotos în β-hidroxitropolonă.

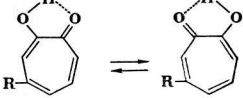
6. Tropolona suferă o *îngustare a ciclului*, la topirea alcalină, și trece în acid benzoic. Reacția aceasta caracteristică a tropolonelor are loc prin atac nucleofil al ionului HO^- la grupa cetonică:



Mulți derivați ai tropolonei reacționează în mod similar sub influența alcaliilor, chiar diluate. Astfel se comportă, de exemplu, 2-halogeno-troponele. Cum substituenții își păstrează locurile lor în nucleu, reacțiile acestea pot servi pentru stabilirea structurii, derivații corespunzători ai benzenului fiind mai ușor de identificat.

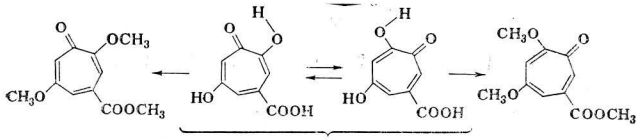
Eterul metilic al tropolonei (dar nu tropolona) se transformă, sub acțiunea metoxidului de sodiu, în benzoat de metil. Sub acțiunea hidrurii de litiu-aluminiu (atac prin ion de hidrură, $H:^-$) eterul metilic al tropolonei trece în benzaldehidă (în timp ce tropolona este redusă la o cicloheptendionă).

Tautomerie. Pe baza spectrului în infraroșu s-a stabilit existența unei legături de hidrogen intramoleculare; hidrogenul se bucură de o mare mobilitate, putînd ușor trece de la un atom de oxigen la altul:



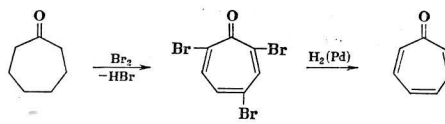
Această tautomerie a tropolonelor se manifestă prin inexistența unor izomeri de tipul formulat mai sus; de exemplu se cunoaște un singur acid

stipitatic, care dă însă prin metilare (cu diazometan sau cu sulfat de metil și alcalii) doi derivați trimetilați izomeri:



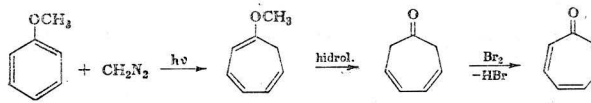
Acid stipitatic

Tropona. Compusul de bază al tropolonelor, *cicloheptatrienona* sau *tropona*, poate fi obținut din cicloheptanonă prin bromurare, dehidrobromurare și reducere (H.J. Dauben, 1951):



Tropona

O altă metodă pornește de la anisol, al cărui ciclu este lărgit cu diazometan, la lumină, și apoi dehidrogenat cu brom (Doering, 1951):

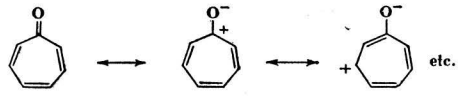


Tropona este un lichid incolor, distilabil în vid (p.f. 113°/15 mm) ce formează cristale la răcire (p.t. −5°); este miscibilă cu apa și stabilă față de acizi, dar se descompune cu bazele. Cu acizi tari formează săruri cristalizate; cationul din aceste săruri este un ion de hidroxitropiliu (formula alăturată).

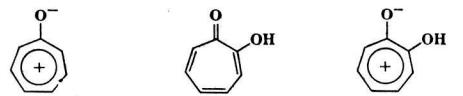
Structură. Datorită faptului că tropona și tropolona dau unele reacții care amintesc comportarea benzenului (v. mai sus), s-a pus întrebarea dacă acești compuși nu posedă un sistem aromatic [1]. Pe de altă parte, tropona are și unele proprietăți de cetonă nesaturată și anume formează o oximă, o semicarbazonă și fenilhidrazonă; cu anhidridă maleică dă un aduct (sinteză dien, ca și tropolonele simple).

[1] Asupra acestor concepții (expuse în vol. I) s-a revenit, în literatura chimică, pe baza datelor prezentate în cele ce urmează.

Structurile limită de tipul II arată că, în principiu, este posibil ca tropona să corespundă unui oxid de tropiliu III, în care 6 electroni π sînt delocalizați pe cei 7 atomi ai ciclului (v. sărurile de tropiliu, vol. I). Conform acestei formulări, tropolona ar corespunde unui hidroxi-derivat V.

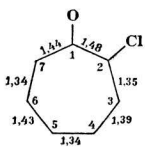


I II



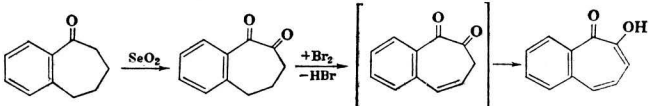
III IV V

Deși s-a crezut un timp că anumite proprietăți fizice ale troponei și tropolonei justifică structurile aromatice (III și V), s-a dovedit în timpul din urmă (momente de dipol, susceptibilitate magnetică, spectre RMN) că tropona și tropolona corespund, în realitate, unor cetone nesaturate a căror structură poate fi bine redată prin formule de tipul I și IV.

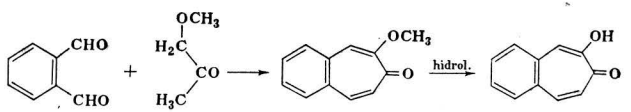


Analiza cristalografică cu raze X a 2-clortroponei a arătat că, deși sistemul este plan, în această substanță legăturile sînt alternate, lungimea legăturii 1,2 corespunzînd unei legături simple între atomi de carbon hibridizați sp^2 (1,48—1,50 Å). Conjugarea se extinde deci de la atomul de oxigen de-a lungul ciclului pînă la C^2, dar nu include legătura 1,2. Această structură corespunde unei polienone. Conform unor calcule recente, energiile de rezonanță ale troponei și tropolonei sînt de asemenea neglijabile.

Benzotropolone. α,β-Benzotropolona a fost obținută printr-o metodă similară celei folosite la prepararea tropolonei:



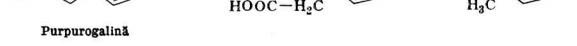
β,γ-Benzotropolona a fost sintetizată prin condensarea *o*-ftalaldehidei cu eterul metilic al hidroxiacetonei:



Ambele benzotropolone dau reacțiile grupei carbonil (de ex. formează *p*-nitrofenilhidrazone). De asemenea, tautomeria tropolonelor nu poate fi observată aici, grupa OH fiind localizată, în modul indicat în formulele de mai sus. Aceasta rezultă din faptul că benzotropolonele dau fiecare un singur eter metilic (v. mai sus cazul acidului stipitatic).

Purpurogalina, cunoscută încă din anul 1869, se formează prin oxidarea pirogalolului cu diferiți oxidanți, de exemplu cu apă oxigenată în prezența peroxidazei din hrean. Formează cristale roșii, cu p.t. 275°, greu solubile în majoritatea dizolvanților.

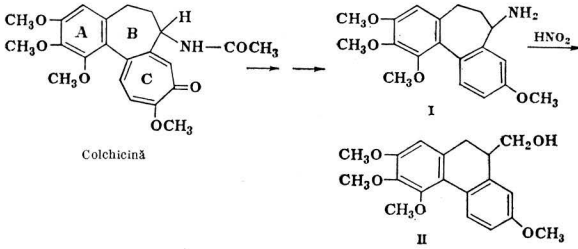
Structura purpurogalinei, multă vreme nelămurită, este aceea a unui derivat de benzotropolonă, după cum s-a stabilit prin sinteză și prin degradare la β-metiltropolonă:



Purpurogalină

Colchicina. Alcaloidul din brîndușa de toamnă *(Colchicum autumnale)*; *colchicina*, $C_{22}H_{25}O_6N$, descoperit în 1819 de Pelletier și Caventou, formează cristale incolore, cu p. t. 155—157°, levogire, solubile în alcool și apă, cu reacție neutră.

Colchicina conține (după Dewar) două inele de șapte atomi, dintre care unul tropolonic. Cercetarea structurii (A. Windaus) a arătat că din cei șase atomi de oxigen ai moleculei, unul se află într-o grupă acetil legată de o amină primară, iar patru sub formă de grupe metoxil. Al șaselea nu dă reacții caracteristice. Una din grupele metoxil (eterul tropolonic) se hidrolizează deosebit de ușor.



Colchicină

Inelul C se îngustează ușor prin reacții de tipul menționat mai sus, dînd (după hidroliză și decarboxilare) un eter amino-fenolic (I). Acesta trece cu acid azotos în compusul II cu schelet fenantrenic (transpoziție Demianov;

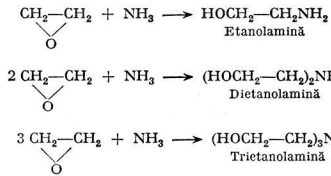
vol. I). Pe baza acestor reacții de degradare și a altora s-a ajuns la formula de mai sus a colchicinei (J. W. Cook). (—)-Colchicina a fost sintetizată de A. E. Eschenmoser (1959) și de E. E. van Tamelen (1959).

Colchicina este o otravă puternică. În doze mai mici decît cele mortale, substanța aceasta are proprietatea remarcabilă de a influența diviziunea celulară sau mitoza (otravă mitotică). Prin aplicare la plante s-au obținut varietăți cu un număr mărit de cromosomi și o creștere uriașă.

V. COMBINAȚII CU FUNCȚIUNI AZOTATE ALĂTURI DE ALTE FUNCȚIUNI

1. AMINO-ALCOOLI

Etilenoxidul reacționează repede cu amoniacul, în soluție apoasă, la temperatură joasă dînd un amestec de *etanolamină*, *dietanolamină* și *trietanolamină*:



Dacă raportul molar dintre amoniac și etilenoxid este 20 : 1, produsul conține 75% monoetanolamină; dacă acest raport este 1 : 1 se formează 75% trietanolamină. Cînd se lucrează cu un exces de etilenoxid iau naștere și polimeri de forma:

$$R_2N—(CH_2—CH_2O)_n—CH_2—CH_2OH$$

Cele trei etanol-amine, obținute în această reacție, se separă, după evaporarea apei, prin distilare sub presiune redusă.

Reacția aceasta poate fi extinsă la alți alchilen-oxizi. În locul acestora se pot folosi și halohidrine, iar amoniacul poate fi înlocuit cu amine primare sau secundare.

Se mai obțin amino-alcooli prin diferite reacții de hidrogenare, de exemplu pornind de la amino-esteri, prin tratare cu hidrogen în prezență de nichel-Raney sau mai bine cu hidrură de litiu-aluminiu:

$$R—CHNH_2—COOEt + 4[H] \longrightarrow R—CHNH_2—CH_2OH + EtOH$$

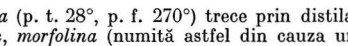
Izonitrozo-cetonele pot fi reduse cu cuplul zinc-cupru:

Proprietăți. Amino-alcoolii inferiori, din această clasă, sînt lichide vîscoase, higroscopice, miscibile în orice proporție cu apa și cu alcoolii; sînt greu solubili în hidrocarburi și în eter. Au puncte de fierbere ridicate, ceea ce indică o înaintată asociație moleculară prin legături de hidrogen. Bazicitatea amino-alcoolilor este mai mică decît a amoniacului; în stare concentrată, se combină însă cu bioxidul de carbon din atmosferă.

Grupele NH_2 și NH din amino-alcooli pot fi acilate. De asemenea, grupele OH dau reacțiile normale, de exemplu dau alcoxizi cu sodiu metalic.

Etanolamina, alcoolul β-aminoetilic sau *colamina* (p. f. 171°) se găsește și în natură, ca o componentă a fosfatidelor (vol. I), și provine probabil din serină, prin decarboxilare enzimatică.

Dietanolamina (p. t. 28°, p. f. 270°) trece prin distilare cu acid sulfuric într-un eter ciclic, *morfolina* (numită astfel din cauza unei presupuse înrudiri cu alcaloidul morfina):



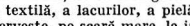
Morfolină

Trietanolamina, lichid (p. f. 270°/150 mm), are diverse întrebuințări tehnice.

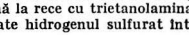
Sărurile trietanolaminei cu acizii grași superiori (stearic, oleic și linolic) sînt săpunuri neutre, de consistența unei paste; sînt întrebuințate ca emulgatori pentru uleiuri, ceruri și asfalt și pentru alte scopuri, în industria textilă, a lacurilor, a pielăriei și în cosmetică.

Trietanolamina în soluție apoasă servește, pe scară mare, la izolarea hidrogenului sulfurat din unele gaze industriale, cum sînt de ex. cele rezultate la hidrogenarea cărbunelui brun sub presiune. Hidrogenul sulfurat se combină la rece cu trietanolamina, formînd o sare, care la încălzire se descompune punînd în libertate hidrogenul sulfurat într-o formă concentrată (procedeele Girdler și Alkazid).

Halogeno-alchil-amine. Prin tratarea amino-alcoolilor cu hidracizi, sau mai bine cu clorură de tionil, se obțin halogeno-alchil-amine. Pornind de la trietanolamină, se obține *2,2',2''-triclor-trietilamină* (clorhidrat: p. t. 131°):



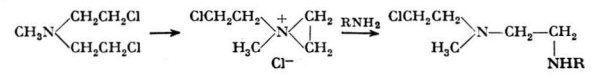
În mod similar, de la N-metil-dietanolamină (obținută din metilamină și oxid de etilenă) se formează *metil-2,2'-diclor-dietilamină* (p. f. 64°/5 mm):



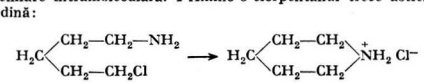
Compușii de acest tip se aseamănă structural cu iperita și au proprietăți vezicante, dar mai slabe decît aceasta („gaz mustar azotat" sau „iperită azotată"). Se utilizează ca medicamente anticanceroase (citostatice).

Atomul de halogen în poziția β față de azot se bucură de o reactivitate deosebită, datorită unui efect de vecinătate similar celui discutat la iperită (p. 148). Acțiunea

citostatică se bazează pe ușurința cu care are loc reacția cu grupe NH_2, NH sau OH din proteine:

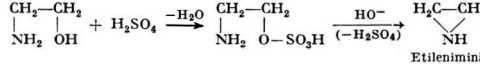


Halogeno-aminele cu catene mai lungi sînt stabile numai ca săruri; bazele libere suferă ciclizare prin alchilare intramoleculară. 1-Amino-5-clorpentanul trece astfel spontan în clorhidrat de piperidină:



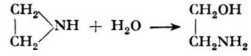
Ca și în alte reacții de ciclizare, se formează cel mai ușor ciclurile de cinci și de șase atomi.

Etilenimine (aziridine). *Etilenimina*, analogul azotat al etilenoxidului, se obține pornind de la etanolamină; aceasta este transformată cu acid sulfuric într-un sulfat acid, care este apoi tratat cu un hidroxid alcalin:

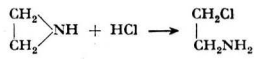


Etilenimina

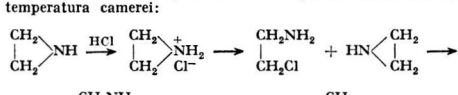
Etilenimina este un lichid volatil, cu miros amoniacal și p. f. 56°. Poate fi alchilată și acilată la grupa NH, dar dă ușor și reacții de adiție prin deschiderea ciclului, de ex. cu apă în soluție acidă:



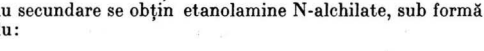
La fel reacționează cu hidracizii, dînd halogeno-etilamine:



Etilenimina este stabilă în absența acizilor dar se polimerizează violent, cu urme de acid clorhidric, la temperatura camerei:



Amino-alcooli N-alchilați. Prin combinarea halohidrinelor cu amine primare sau secundare se obțin etanolamine N-alchilate, sub formă de săruri, de exemplu:



N-*Dietilamino-etanolul*, p. f. 162°, este un intermediar în fabricarea unor medicamente importante, cum este *novocaina* (v. acolo).

Colina, hidroxidul de 2-hidroxietil-trimetilamoniu, este mult răspîndită în natură, ca o componentă a *lecitinelor* (vol. I). A fost izolată întîi din fierea de bou și de porc, iar mai tîrziu a fost găsită în materia nervoasă. Materialul natural din care se izolează cel mai ușor colina este gălbenușul de ou, bogat în lecitină; după hidroliza acesteia, se precipită colina sub forma unei sări complexe cu clorură mercurică: $C_5H_{14}ONCl \cdot 6HgCl_2 \cdot H_2O$.

Colina, baza cuaternară de amoniu complet metilată a colaminei, se obține sintetic din etilenoxid și trimetilamină (Wurtz, 1868):

$$\underset{\diagdown\ \diagup \atop O}{CH_2—CH_2} + {}^{+}NH(CH_3)_3\,HO^- \longrightarrow \underset{\text{Colină}}{HOCH_2—CH_2—\overset{+}{N}(CH_3)_3\,HO^-}$$

Clorura de colină se formează din etilenclorhidrină și trimetilamină:

$$HOCH_2—CH_2Cl + N(CH_3)_3 \longrightarrow HOCH_2—CH_2—\overset{+}{N}(CH_3)_3\,Cl^-$$

Colina liberă este extrem de higroscopică, de aceea nu se poate obține decît cu greu cristalizată. Este o bază puternică, care reacționează cu bioxidul de carbon din aer. Sărurile colinei, cum sînt clorura și picratul, sînt frumos cristalizate.

Colina joacă un rol important în metabolismul animal. Ea este o vitamină, fiind de obicei socotită în grupa vitaminelor B. Servește organismului ca sursă de grupe metil, în sinteza metioninei (v. acolo) și ca materie primă în sinteza lecitinelor. De asemenea, servește ca materie primă pentru sinteza acetilcolinei. Acetilarea colinei are loc cu ajutorul acetil-coenzimei A, care conține o legătură bogată în energie:

$$\underset{\text{Colină}}{(CH_3)_3\overset{+}{N}—CH_2—CH_2OH} + CH_3CO—CoA \longrightarrow \underset{\text{Acetilcolină}}{(CH_3)_3\overset{+}{N}—CH_2—CH_2—OCOCH_3} + CoA$$

Acetilcolina este neurohormonul sistemului nervos parasimpatic și, în această calitate, joacă un rol important în organism. Cînd un impuls străbate un nerv al acestui sistem, apare la marginea sa acetilcolină, care transmite impulsul mai departe, mușchiului. Efectul acesta este oprit după foarte scurt timp prin intervenția unei enzime, *colinesteraza*, care se găsește în țesuturi și care hidrolizează acetilcolina transformînd-o în acid acetic și colină. Prin aceasta nervul este pregătit pentru a transmite un nou impuls.

Acetilcolina, injectată, produce o lărgire a capilarelor sanguine micșorînd tensiunea arterială; ea încetinește bătăile inimii și determină mișcările peristaltice ale intestinului. Acetilcolina este utilizată ca medicament.

Neurina, $[CH_2{=}CH—N(CH_3)_3]^+HO^-$, se formează din colină prin fierbere cu hidroxid de bariu sau sub acțiunea bacteriilor de putrezire; de aceea se găsește printre substanțele bazice ce iau naștere la putrezirea proteinelor în cadavre (ptomaine). Este extrem de toxică.

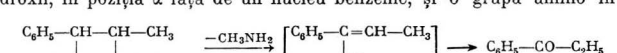
Sfingosina sau 2-aminooctadec-4-en-1,3-diolul se obține prin hidroliza *sfingomielinelor*, o clasă de fosfatide izolate din țesutul nervos. Sfingosina joacă în acești compuși același rol ca glicerina în celelalte fosfatide (R—CO = restul unui acid gras):

$$CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CH—CHOH—\underset{\text{O sfingomielină}}{\overset{\overset{R—CO—NH}{|}}{CH}}—CH_2—O—\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{O^-}{|}}{P}}—O—CH_2—CH_2—\overset{+}{N}(CH_3)_3 \longrightarrow$$

$$CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CH—CHOH—CHNH_2—CH_2OH$$

Efedrina. Se găsește, alături de alți alcaloizi înrudiți (menționați mai departe), în *Ephedra vulgaris* (o plantă ce crește la noi numai în Dobrogea, unde este numită *circel*) și în alte specii de efedra, ce cresc în regiuni subtropicale. Efedrina a fost izolată de Nagai (1888).

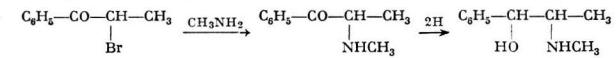
Efedrina conține o grupă de alcool secundar, identificată prin benzoilare, și o grupă de amină secundară, ușor de recunoscut prin formarea unei nitrozamine. Prin încălzire, clorhidratul efedrinei se descompune în metilamină și propiofenonă (alături de fenilacetonă; Bodendorf, 1956). Această reacție, „scindarea hidraminică", se întîlnește și la alți compuși avînd un hidroxil, în poziția α față de un nucleu benzenic, și o grupă amino în β:



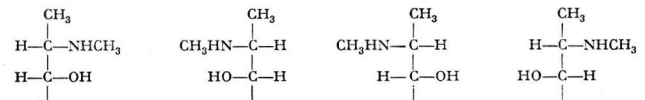
Efedrină — Propiofenonă

Rezultă de aici că efedrina este 1-fenil-2-metilamino-propanol-(1).

Structura aceasta a fost confirmată printr-o sinteză pornind de la propiofenonă. Aceasta se transformă, prin bromurare directă, în brompropiofenonă, care se combină cu metilamină și apoi se hidrogenează (E. Späth, 1920):



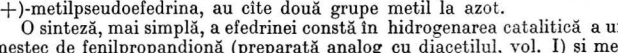
Molecula efedrinei conține, după cum se vede, doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică. În consecință există două perechi de enantiomeri, formînd doi racemici: DL-*efedrina* (forma *eritro*) și DL-*pseudoefedrina* (forma *treo*):



D(−)-Efedrină — L(+)-Efedrină — D(−)-Pseudoefedrină — L(+)-Pseudoefedrină

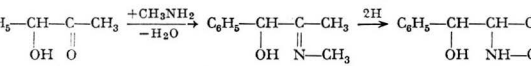
Alcaloidul principal din efedra, acela care posedă activitate fiziologică, este D(−)-efedrina. În plantă se mai găsesc, în cantități mici, L(+)-pseudoefedrină și alți patru alcaloizi înrudiți, ce se deosebesc de efedrine prin numărul grupelor metil legate de azot; doi din ei, D(−)-*norefedrina* și L(+)-*norpseudoefedrina*, nu sînt metilați la azot; ceilalți doi, D(−)-metilefedrina și L(+)-metilpseudoefedrina, au cîte două grupe metil la azot.

O sinteză, mai simplă, a efedrinei constă în hidrogenarea catalitică a unui amestec de fenilpropandionă (preparată analog cu diacetilul, vol. I) și metilamină. Intermediar se formează o bază Schiff:



În produsul acestei sinteze predomină DL-efedrina. Aceasta se separă de DL-pseudoefedrină pe baza solubilității diferite în cloroform. (O altă metodă de separare, bazată pe un efect de conformație al acestor compuși, a fost descrisă la p. 150.) Efedrina racemică poate fi scindată în enantiomeri cu ajutorul acidului tartric (Späth).

O sinteză asemănătoare celei de mai sus pornește de la D(−)-fenil-acetilmetanol, obținut pe cale fermentativă (v. p. 203). Acesta se hidrogenează, în prezență de metilamină, cel mai bine cu paladiu coloid după Skita sau cu amalgam de aluminiu. Se obține direct efedrină optic activă:

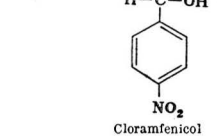


Ca medicament se utilizează mult și efedrină sintetică racemică (efetonină).

Acțiunea fiziologică a plantelor din genul efedra era cunoscută de grecii antici (Dioscorides) și de chinezi. Descoperirea ei era atribuită împăratului legendar Șen Nung, ce ar fi trăit în anul 3 000 î.e.n. Efedrina are un efect vasoconstrictor de durată mai lungă decît cel produs de adrenalină,de aceea se administrează pentru menținerea presiunii arteriale. Se utilizează și în guturai, astm, guturaiul fînului și în alte stări alergice. Efedrina este de asemenea un excitant al sistemului nervos central.

Cloramfenicol (Cloromicetină). Din culturile unei anumite tulpini de streptomices izolată din pămînt *(Streptomyces venezuelae)* a fost izolat (1947) un antibiotic, frumos cristalizat, gălbui, cu p. t. 151°, neutru, optic activ, cu formula brută $C_{11}H_{12}O_5N_2Cl_2$.

În acest compus a fost identificată prin spectrul în ultraviolet și pe cale chimică (reducere, urmată de diazotare și cuplare cu β-naftol) o grupă nitro aromatică, rar întîlnită în produșii naturali. Prin hidroliză se obține acid dicloracetic (nemaiîntîlnit printre produșii naturali), alături de o bază optic activă, $C_9H_{12}O_4N_2$. Aceasta regenerează din nou antibioticul inițial, prin acilare cu clorură de dicloracetil. Molecula mai conține două grupe OH alcoolice ce pot fi acetilate. Prin oxidare cu acid periodic se obține *p*-nitrobenzaldehidă, formaldehidă și acid formic. Din aceste reacții de degradare rezultă o structură relativ simplă:



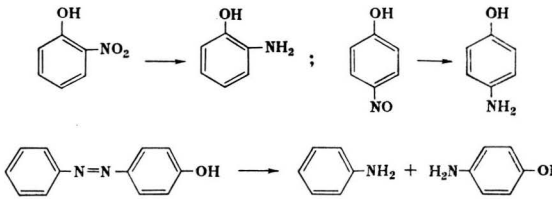
Cloramfenicol

Molecula conține doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică, întocmai ca efedrina. Prin metoda comparației optice (p. 134) s-a stabilit înrudire configurativă cu D(—)-norpseudoefedrina. Cloramfenicolul este deci D(—)-*treo*-1-*p*-nitrofenil-2-dicloracetamido-propandiol-(1,3).

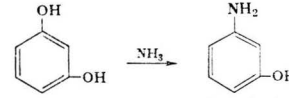
Cloramfenicolul, întrebuințat ca medicament, se obține astăzi numai sintetic. Importanța terapeutică a acestui antibiotic constă în aceea că el este eficace nu numai împotriva bacteriilor ci și a unor virusuri (pneumonia atipică, tusea convulsivă) și a rickettsiilor ce produc tifosul exantematic.

2. AMINO-FENOLI

Metode de preparare. Amino-fenolii se prepară prin reducerea nitro-fenolilor, a nitrozo-fenolilor sau a hidroxi-azobenzenilor:

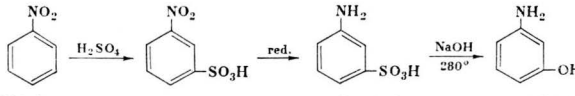


O metodă specială pentru obținerea *p*-amino-fenolilor este transpoziția fenil-hidroxilaminelor aromatice, sub acțiunea acizilor tari. *m*-Amino-fenolii se obțin din *m*-difenoli, prin încălzire sub presiune cu amoniac și săruri de amoniu, la 200°, sau cu amoniac și bisulfit de amoniu la 100° (reacție Bucherer, vol. I):



Resorcină — *m*-Aminofenol

m-Aminofenolul se prepară și din acidul metanilic prin topire alcalină:



Nitrobenzen — Acid metanilic — *m*-Aminofenol

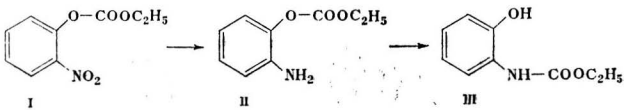
Se mai obțin amino-fenoli prin încălzirea halogeno-fenolilor, cu amoniac, în prezența sărurilor de cupru.

Proprietăți. Amino-fenolii sînt substanțe solide, cristalizate, incolore cînd sînt proaspăt preparate. La aer, în special umed, se oxidează, colorîndu-se brun, pînă la negru; soluțiile apoase se alterează și mai repede. Prin aceasta amino-fenolii se aseamănă cu fenolii polihidroxilici și cu diaminele aromatice. Pe aceste proprietăți reducătoare se bazează întrebuințarea unora dintre amino-fenoli ca revelatori în fotografie.

Amino-fenolii au proprietăți slab bazice, formînd săruri cristalizate, cu acizii tari. De asemenea au proprietăți slab acide: se dizolvă în hidroxizi alcalini ca fenoxizi, iar în condiții adecvate grupele fenolice pot fi alchilate și acilate. Grupa aminică în amino-fenoli se diazotează normal.

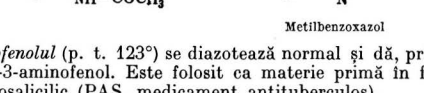
În afară de aceste reacții generale, *o-* și *p*-amino-fenolii arată și unele reacții specifice.

o-Aminofenolul (p. t. 174°), ca și alți *o*-amino-fenoli, se acilează cu agenți de acilare întîi la grupa NH_2. Cu un exces de agent de acilare se acilează și grupa OH. Derivații O-acilați se transpun în derivați N-acilați, prin simplă conservare în soluție apoasă acidă. De obicei această transpoziție se produce chiar în cursul reducerii compușilor O-acilați ai nitro-fenolilor. Astfel nitroesterul I trece întîi într-un amino-ester II, al cărui clorhidrat se transformă, în soluție apoasă, în uretanul III:



I II III

Caracteristică pentru *o*-amino-fenoli este marea lor tendință de a forma compuși heterociclici prin ciclizare, asemănîndu-se în aceasta cu fenolii *o*-dihidroxilici și cu *o*-diaminele aromatice. Astfel, prin încălzirea N-acil-*o*-fenolilor ei trec în derivați de benzoxazol:



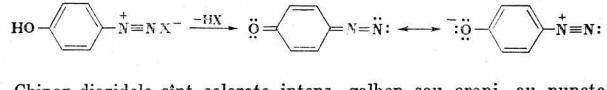
Metilbenzoxazol

m-Aminofenolul (p. t. 123°) se diazotează normal și dă, prin bromurare, 2,4,6-tribrom-3-aminofenol. Este folosit ca materie primă în fabricarea acidului *p*-aminosalicilic (PAS, medicament antituberculos).

p-Aminofenolul (p. t. 184° desc.) servește ca revelator fotografic, sub numele de *rodinal*; la fel și derivatul său N-metilat, *metolul*. (Un alt revelator fotografic din această clasă este 2,4-diaminofenolul, numit și *amidol*). *p*-Aminofenolul se utilizează drept colorant pentru blănuri (oxidare directă pe fibră).

Eterii amino-fenolilor. Eterii metilici ai amino-fenolilor, **amino-anisolii**, $CH_3O—C_6H_4—NH_2$, se numesc *anisidine*, iar eterii etilici corespunzători, *fenetidine*. N-Acetil-derivatul *p*-fenetidinei, $C_2H_5O—C_6H_4—NH—COCH_3$, servește ca medicament (febrifug), sub numele de *fenacetină*. Prin introducerea restului de uree, în *p*-fenetidină, se obține *dulcina*, $C_2H_5O—C_6H_4—NHCONH_2$, o substanță de 500 de ori mai dulce decît zaharoza, întrebuințată pentru îndulcirea alimentelor.

Diazo-fenoli (chinon-diazide). Amino-fenolii se diazotează normal, cu acid azotos în mediu de acid mineral, dînd săruri de diazoniu. Sărurile de diazoniu ale *o*- și *p*-amino-fenolilor, tratate cu hidroxizi alcalini, dau în locul diazotaților așteptați, prin eliminare de acid, „chinon-diazide":



Chinon-diazidele sînt colorate intens, galben sau oranj, au puncte de topire scăzute și sînt solubile în dizolvanți nepolari. Cuplează încet cu β-naftolul, iar la fierbere cu apă degajă încet azot. La încălzire explodează.

Diazotipie. În procedeul cu acest nume, pentru reprodus planuri și manuscrise, se folosește o hîrtie sensibilă (ozalid), acoperită cu un strat conținînd o chinon-diazidă (de ex. cea obținută prin diazotarea 1-amino-2-naftol-4-sulfonatului de sodiu), o componentă de cuplare (un fenol) și un acid (tartric sau citric). Prin expunere la lumină, chinon-diazida se descompune în părțile luminate, nu însă în cele umbrite. Developarea se face prin introducerea hîrtiei într-o atmosferă de amoniac care neutralizează acidul și face astfel posibilă cuplarea; aceasta are loc numai în părțile neluminate, ce mai conțin compus diazoic, în timp ce părțile luminate apar albe. În locul chinon-diazidelor se utilizează și săruri de diazoniu stabile.

Hidroxi-derivați naturali ai fenil-etilaminei. În natură se întîlnesc mai mulți derivați ai β-fenil-etilaminei, caracterizați prin acțiunea lor specifică asupra sistemului nervos simpatic (acțiune simpaticomimetică). Unul dintre cei mai importanți compuși din această clasă, efedrina, a fost descris mai sus. Aici ne vom ocupa de cîțiva derivați ai fenil-etilaminei hidroxilați în nucleul benzenic.

β-Fenil-etilamina, $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$, compusul de bază al acestei serii (lichid cu p. f. 198°) se formează prin decarboxilarea biochimică a fenilalaninei (v. acolo). Sintetic se obține din ω-nitrostiren (vol. I) prin hidrogenare catalitică în prezența platinei coloide:

$$C_6H_5—CH=CH—NO_2 + 4\,H_2 \longrightarrow C_6H_5—CH_2—CH_2—NH_2 + 2\,H_2O$$

sau din cianura de benzil prin hidrogenare cu nichel Raney la 130°, în prezența unui mare exces de amoniac (pentru a împiedica formarea aminei secundare):

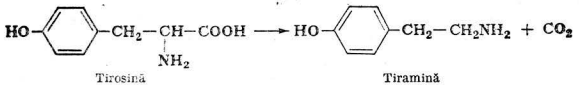
$$C_6H_5—CH_2—CN + 2\,H_2 \longrightarrow C_6H_5—CH_2—CH_2—NH_2$$

O altă metodă pornește de la amida acidului dihidrocinamic, care este supusă unei degradări Hofmann:

$$C_6H_5—CH_2—CH_2—CONH_2 \xrightarrow{NaOCl} C_6H_5—CH_2—CH_2—NH_2 + CO_2$$

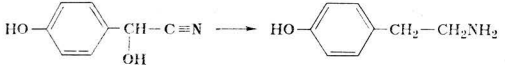
Acțiunea simpaticomimetică se exercită atît asupra nervilor excitanți cît și ai celor inhibitori, ai sistemului simpatic. De aceea se produc, la diferitele organe, efecte opuse. Toate substanțele cu acțiune simpaticomimetică provoacă o creștere a presiunii arteriale, prin îngustarea tuturor vaselor sanguine (cu excepția arterelor coronare, care se lărgesc și a arterelor plămînului care nu par să sufere nici o influență). Activitatea inimii este mărită. Unii dintre mușchi netezi suferă contracții (de ex. ai uterului), în timp ce alții se destind (ai stomacului și ai intestinelor). Sînt excitante ale sistemului nervos central.

Tiramina, p-hidroxifenil-etilamina (foițe, p. t. 166°) se găsește în cornul de secară (ergot, *Claviceps purpurea*), o ciupercă parazită ce trăiește în ovarul florilor de graminee, în special al celor de secară. Tiramina se formează din amino-acidul tirosina, prin decarboxilare sub acțiunea unor enzime produse de ex. de bacteriile lactice, de bacilul coli și de bacteriile de putrefacție:



Tirosină Tiramină

Tiramina a fost sintetizată prin hidrogenarea catalitică a *p*-hidroxibenzaldehid-cianhidrinei:



O altă sinteză pornește de la acidul *p*-metoxicinamic, preparat prin condensarea anisaldehidei cu acid malonic, în prezența piridinei (vol. I). Prin reducerea acestui acid se obține acidul hidrocinamic corespunzător, a cărui amidă se supune apoi degradării Hofmann, cu hipoclorit de sodiu. La sfîrșit se hidrolizează grupa eterică:

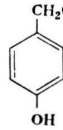
$$CH_3O—C_6H_4—CHO \longrightarrow CH_3O—C_6H_4—CH=CH—COOH \longrightarrow$$

$$CH_3O—C_6H_4—CH_2—CH_2—COOH \longrightarrow CH_3O—C_6H_4—CH_2—CH_2—CONH_2$$

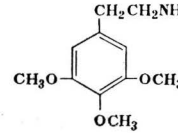
$$\longrightarrow CH_3O—C_6H_4—CH_2—CH_2—NH_2 \longrightarrow HO—C_6H_4—CH_2—CH_2—NH_2$$

Hordenina (p. t. 117—118°) este derivatul N-dimetilat al tiraminei. Substanța aceasta se găsește în embrionul orzului și are proprietăți fiziologice asemănătoare cu ale tiraminei, dar mai slabe. Hordenina se obține și din tiramină, prin metilare cu iodură de metil, în mediu alcalin, și îndepărtarea metilului legat de grupa fenolică.

Mezcalina (p. t. 35—36°) se găseşte în cacteele din genul anhalonium. Se obţine sintetic prin procedee analoage celor descrise mai sus pentru tiramină. Substanţa aceasta produce asupra omului, chiar în doze minime, o intoxicaţie însoţită de curioase viziuni colorate.



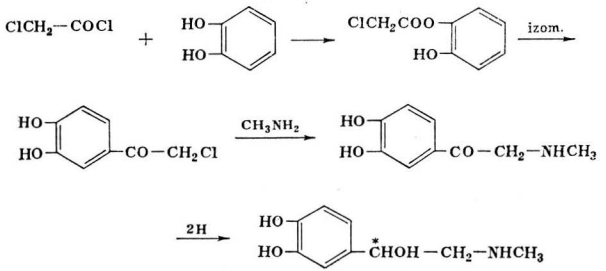
Hordenină



Mezcalină

Adrenalina (epinefrina) este produsul unor glande cu secreţie internă, măduva capsulelor suprarenale. Adrenalina are o acţiune regulatoare asupra unor funcţiuni importante ale organismului şi este, prin urmare, un *hormon*. Ea a fost primul hormon izolat în stare pură cristalizată (Takamine, Aldrich, von Fürth, 1901).

Structura adrenalinei a fost stabilită pe baza formulei brute, $C_9H_{13}O_3N$, a degradării prin topire alcalină, care duce la pirocatechină şi la acidul protocatechic şi a faptului că, în molecula ei, s-a putut dovedi existenţa unei grupe de alcool secundar şi de amină secundară. Cu clorură ferică, adrenalina dă o coloraţie verde, datorită grupei pirocatechinice. Dovada definitivă a structurii a fost adusă pe calea sintezei (F. Stolz, 1903). Aceasta constă, în prima fază, în tratarea pirocatechinei cu clorura acidului monocloracetic şi cu oxiclorură de fosfor. Se formează întîi un ester al pirocatechinei, care, sub influenţa oxiclorurii de fosfor, se izomerizează (transpoziţie Fries), trecînd într-o clor-cetonă. Urmează o condensare cu metilamină şi reducerea grupei cetonice cu amalgam de aluminiu sau catalitic:



Adrenalină

Adrenalina naturală este levogiră ($[\alpha]_D = -50{,}5°$). Produsul sintetic se separă în cei doi enantiomeri, cu ajutorul acidului (+)-tartric. Izomerul dextrogir are o acţiune fiziologică de 15 ori mai slabă decît cel natural; prin în-

călzire, el se racemizează și poate fi supus din nou scindării, obținîndu-se astfel încă o cantitate de produs levogir. Adrenalina sintetică are întrebuințări medicale întinse (sub formă de clorhidrat).

Adrenalina acționează asupra organismului animal, îngustînd vasele sanguine și provocînd, prin aceasta, o mărire a tensiunii arteriale, lărgind pupila, accelerînd bătăile inimii și inhibînd mișcările stomacului și ale intestinului. Toate aceste efecte se produc și atunci cînd se excită nervii sistemului nervos simpatic. La excitarea acestor nervi apare, la marginea lor, o substanță, *simpatina*, un amestec de adrenalină cu noradrenalină și poate și cu alte substanțe asemănătoare. Efectele acestea ale adrenalinei asupra organismului animal sînt, după cum se vede, antagoniste efectelor produse de acetilcolină. De aceea, nervii sistemului simpatic se numesc adrenergici, iar ai sistemului parasimpatic, colinergici.

În afară de acțiunea regulatoare asupra tensiunii arteriale și deci a repartizării sîngelui în organism, adrenalina mai are o acțiune asupra metabolismului hidraților de carbon. În doze minime, adrenalina provoacă o creștere a concentrației glucozei în sînge, producînd glucozurie (v. „Insulina"). Datorită îngustării capilarelor sanguine adrenalina oprește hemoragiile, servind în chirurgie.

Efectele adrenalinei sînt de foarte scurtă durată, căci această substanță este repede oxidată, mai ales în ficat.

Noradrenalina, omologul adrenalinei nemetilat la azot, este o componentă a simpatinei, după cum s-a mai spus. Se prepară sintetic și se folosește ca medicament, căci are proprietăți puțin diferite de ale adrenalinei.

3. AMINO-ALDEHIDE ȘI AMINO-CETONE

1. *Aminoacetaldehida* se obține sub formă de acetal prin tratarea bromacetalului acetaldehidei cu amoniac:

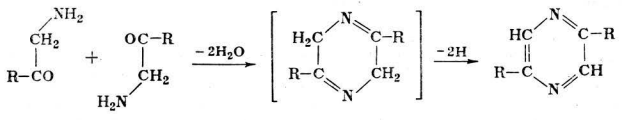
$$BrCH_2—CH(OR)_2 \xrightarrow{NH_3} H_2N—CH_2—CH(OR)_2 \xrightarrow{HCl} H_2N—CH_2—CHO$$

Din acest acetal se formează clorhidratul aminoacetaldehidei, prin hidroliză cu acid clorhidric. Combinația aceasta se mai poate prepara și prin reducerea esterului glicocolului, $H_2N—CH_2—COOR$, cu amalgam de sodiu, în soluție acidulată cu acid clorhidric.

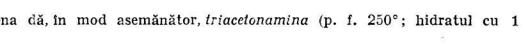
Aminoacetona, $CH_3COCH_2NH_2$, și *aminoacetofenona*, $C_6H_5COCH_2NH_2$, se obțin, sub formă de clorhidrați, pornindu-se de la clor- sau de la bromcetonele respective, prin metoda ftalimidei potasice (Gabriel, vol. I) sau prin reacția cu hexametilentetramină (v. p. 356). Amino-cetonele se mai pot prepara și din izonitrozo-cetone, cum este de exemplu izonitrozoacetona, $CH_3—CO—CH=NOH$, prin reducere cu clorură stanoasă.

α-Amino-aldehidele și -cetonele, de tipul celor descrise mai sus, sînt stabile numai sub formă de săruri. În stare liberă, ele se transformă repede, prin autocondensare, în *pirazine*. Intermediar ar trebui să apară dihidropi-

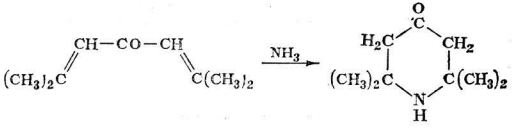
razine, care însă nu au putut fi izolate, din cauza marei lor tendințe de a pierde hidrogen și de a forma nucleul, cu caracter aromatic, al pirazinei:



2. *Diacetonamina. Triacetonamina.* β-Amino-cetonele se formează prin adiția amoniacului la cetone α,β-nesaturate. Oxidul de mesitil se transformă astfel în *diacetonamină* (lichid insolubil în apă, desfăcîndu-se în componente la încălzire):



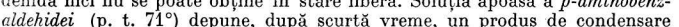
Forona dă, în mod asemănător, *triacetonamina* (p. f. 250°; hidratul cu 1 mol H_2O, p.t. 58°):



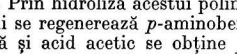
Diacetonamina și triacetonamina se formează și direct din acetonă, prin saturare cu amoniac gazos. Intermediar apar probabil oxidul de mesitil și forona, care reacționează apoi în modul arătat.

3. Cele trei *amino-benzaldehide* se prepară prin reducerea nitro-benzaldehidelor cu mijloace blînde, de exemplu cu hidroxid feros (sulfat feros și amoniac).

Amino-benzaldehidele au o mare tendință de a se autocondensa, prin formare de baze Schiff macromoleculare. Din cauza aceasta, *m*-aminobenzaldehida nici nu se poate obține în stare liberă. Soluția apoasă a *p-aminobenzaldehidei* (p. t. 71°) depune, după scurtă vreme, un produs de condensare insolubil, galben, format din mai multe molecule, unite între ele după schema:



Același compus se obține și din *p*-nitrotoluen prin tratare cu o soluție de polisulfură de sodiu. Prin hidroliza acestui polimer cu acid clorhidric diluat și neutralizare cu alcalii se regenerează *p*-aminobenzaldehida; prin acetilarea sa cu anhidridă acetică și acid acetic se obține *p-acetilamino-benzaldehida:*



Tiosemicarbazona acestei aldehide este utilizată ca medicament antituberculos sub numele de Tb1, Conteben, Tebeonă.

o-Aminobenzaldehida (p. t. 40°), ceva mai stabilă decît izomerul *para*, servește într-o importantă sinteză a chinolinei (v. acolo).

4. *p-Dimetilamino-benzaldehida* se prepară prin condensarea dimetil-anilinei cu formaldehidă și oxidarea alcoolului *p*-dimetilamino-benzilic format, cu un derivat hidroxilaminic (de ex. cu acidul 3-hidroxilamino-benzensulfonic):

$$(CH_3)_2N—C_6H_5 \longrightarrow (CH_3)_2N—C_6H_4—CH_2OH + HOHN—Ar \xrightarrow{-2H_2O}$$

$$(CH_3)_2N—C_6H_4—CH=N—Ar \xrightarrow{\text{hidrol.}} (CH_3)_2N-C_6H_4-CHO + H_2N-Ar$$

p-Dimetilamino-benzaldehida (p. t. 74°) dă reacțiile normale ale aldehidelor, în special ia parte ușor la reacții de condensare.

Tetrametildiamino-benzofenona, cetona lui Michler (p. t. 173°), se obține prin condensarea dimetilanilinei cu fosgen:

$$2(CH_3)_2N-C_6H_5 + COCl_2 \xrightarrow{-2HCl} (CH_3)_2N-C_6H_4-CO-C_6H_4-N(CH_3)_2$$

și servește la fabricarea colorantului cristal-violet (v. acolo).

4. AMINO-ACIZI

Amino-acizii se împart, după proprietățile lor, în două clase: *alifatici* și *aromatici*. Prima clasă cuprinde toți amino-acizii care au grupele COOH și NH_2 legate de o catenă alifatică, indiferent dacă molecula lor conține și inele aromatice sau heterociclice. În moleculele amino-acizilor aromatici, ambele grupe funcționale sînt legate de un inel arilic.

Amino-acizii alifatici, la rîndul lor, se divid în α-, β-, γ-amino-acizi etc., după poziția ocupată de grupa amino, în catenă, față de grupa carboxil.

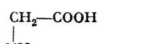
Amino-acizi naturali. α-Amino-acizii, cu formula generală:

$$R—\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}—COOH$$

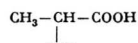
sînt deosebit de importanți fiindcă unii dintre ei iau naștere la hidroliza proteinelor și sînt deci produși naturali de cea mai mare însemnătate. Din

cauza aceasta s-au studiat amănunțit proprietățile și preparările lor prin sinteză. Obținerea acestor amino-acizi, din proteine, va fi expusă în alt loc (p. 408). După structura lor chimică, se disting șase grupe de α-amino-acizi, izolați din produșii de hidroliză ai proteinelor:

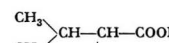
1. *Grupa amino-acizilor monocarboxilici:*



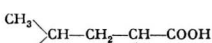
Glicocol sau glicină
(Acid aminoacetic)



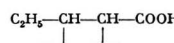
Alanină
(Acid α-aminopropionic)



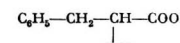
Valină
(Acid α-aminoizovalerianic)



Leucină
(Acid α-aminoizocapronic)

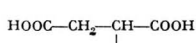


Izoleucină
(Acid β-metil-α-aminovalerianic)

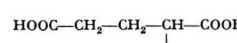


Fenilalanină
(Acid β-fenil-α-aminopropionic)

2. *Grupa amino-acizilor dicarboxilici:*



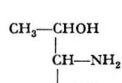
Acid asparagic (Acid aspartic)
(Acid aminosuccinic)



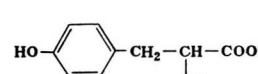
Acid glutamic
(Acid α-aminoglutaric)

3. *Grupa hidroxi-amino-acizilor:*

Serină
(Hidroxialanină)

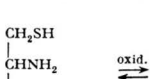


Treonină
(Acid β-hidroxi-α-aminobutiric)



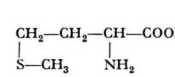
Tirosină
(*p*-Hidroxi-fenilalanină)

4. *Grupa tio-amino-acizilor:*



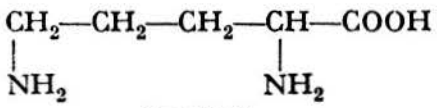
Cisteină

Cistină
(Acid di-α-amino-β-tiopropionic)

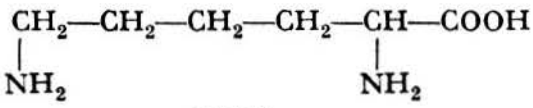


Metionină
(Acid α-amino-γ-metil-tiobutiric)

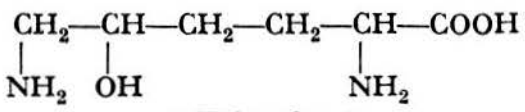
5. *Grupa diamino-acizilor:*



Ornitină
(Acid α,δ-diaminovalerianic)

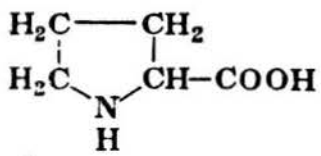


Lisină
(Acid α,ε-diaminocapronic)

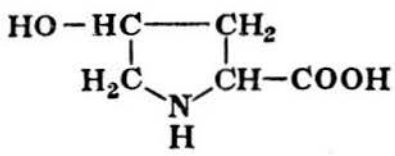


δ-Hidroxilisină

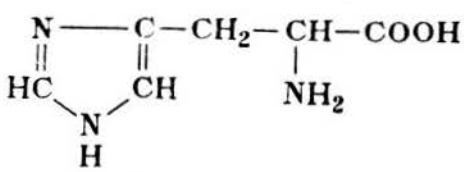
6. *Grupa amino-acizilor heterociclici:*



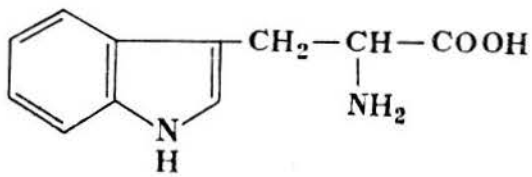
Prolină
(Acid pirolidin-α-carboxilic)



Hidroxiprolină
(Acid β-hidroxipirolidin-α-carboxilic)



Histidină
(Imidazolilalanină)



Triptofan
(Indolilalanină)

Cei 20 de amino-acizi formulaţi mai sus sînt de răspîndire universală. În afară de aceştia se găsesc în natură, în număr destul de mare, amino-acizi mai rari, fie în unele proteine sau peptide, fie liberi în plante. Mai trebuie remarcat că cisteina se obţine, la hidroliza proteinelor, de obicei sub formă de cistină, iar ornitina este conţinută în proteine sub formă de arginină; aceasta pierde însă grupa guanidinică, în cursul hidrolizei, după cum se va arăta mai departe.

Sinteze de amino-acizi. Amino-acizii izolaţi din proteine au fost sintetizaţi, întîi, în scopul stabilirii sau confirmării structurii. Mai tîrziu a devenit necesară obţinerea preparativă de amino-acizi pentru studii biologice (pregătirea de medii de cultură sintetice pentru microorganisme etc.), sau pentru sinteza polipeptidelor. Unii amino-acizi sînt folosiţi în medicină sau se adaugă în produse alimentare.

Sintezele de amino-acizi vor fi clasificate, în cele ce urmează, după metodele chimice utilizate.

1. *Aminarea acizilor halogenați. a.* Reacția acizilor α-halogenați cu amoniacul constituie o metodă generală pentru prepararea amino-acizilor alifatici:

$$\underset{\text{Acid cloracetic}}{ClCH_2—COOH} + 2\,NH_3 \longrightarrow \underset{\text{Glicocol}}{H_2N—CH_2—COOH} + NH_4Cl$$

$$\underset{\text{Acid α-brompropionic}}{CH_3—CHBr—COOH} \longrightarrow \underset{\text{Alanină}}{CH_3—CH(NH_2)—COOH}$$

Metoda se poate aplica la toți α-brom-acizii accesibili prin bromurare după metoda Hell-Volhard-Zelinski. Au fost preparați astfel: valina din acid α-bromizovalerianic, leucina din acid α-bromizocapronic, fenilalanina din acid α-brom-β-fenilpropionic, acid asparagic din acid bromsuccinic.

Pentru evitarea formării aminelor secundare și terțiare, se utilizează un exces mare de amoniac.

b. Metoda Gabriel de preparare a aminelor primare din ftalimidă potasică (vol. I) constituie un alt mijloc de a evita formarea de amine secundare. În această sinteză este necesar să se pornească de la esterii acizilor α-halogenați:

$$C_6H_4\langle{}^{CO}_{CO}\rangle NK + ClCH_2COOR \longrightarrow C_6H_4\langle{}^{CO}_{CO}\rangle N—CH_2COOR$$

$$\xrightarrow{\text{hidrol.}} C_6H_4\langle{}^{COOH}_{COOH} + H_2N—CH_2—COOH + ROH$$

c. Aminarea acizilor α-halogenați se poate efectua și cu hexametilentetramină, care formează cu acești acizi un aduct ce se descompune prin încălzire cu acid clorhidric, dînd amino-acidul cu randament mare (Hillmann, 1948):

$$\underset{\text{Acid α-bromizovalerianic}}{(CH_3)_2CH—CHBr—COOH} + (CH_2)_6N_4 \longrightarrow (CH_3)_2CH—CH(COOH)Br \cdot N_4(CH_2)_6$$

$$\xrightarrow{HCl} \underset{\text{Valină}}{(CH_3)_2CH—CHNH_2—COOH}$$

d. O sinteză clasică a *ornitinei* (E. Fischer) se bazează pe o combinare a primelor două metode descrise mai sus:

$$C_6H_4\langle{}^{CO}_{CO}\rangle NK + BrCH_2—CH_2—CH_2Br \longrightarrow$$

$$C_6H_4\langle{}^{CO}_{CO}\rangle N—CH_2—CH_2—CH_2Br \xrightarrow{NaHC(COOR)_2}$$

$$C_6H_4<(CO)_2>N—CH_2—CH_2—CH_2—CH(COOR)_2 \xrightarrow{Br_2}$$

$$C_6H_4<(CO)_2>N—CH_2—CH_2—CH_2—CBr(COOR)_2 \xrightarrow[-CO_2]{\text{hidrol.}}$$

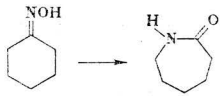
$$C_6H_4<(CO)_2>N—CH_2—\underset{I}{CH_2}—CH_2—CHBr—COOH \xrightarrow{NH_3}$$

$$C_6H_4<(CO)_2>N—CH_2—CH_2—CH_2—CHNH_2—COOH \xrightarrow{\text{hidrol.}}$$

$$\underset{\text{Ornitină}}{H_2N—CH_2—CH_2—CH_2—CHNH_2—COOH}$$

Prin această metodă a fost efectuată și o sinteză a *lisinei*, folosindu-se 1,4-dibrombutan, în loc de 1,3-dibrompropan.

e. Lisina se prepară pornindu-se de la acidul ε-aminocapronic, care se obține astăzi industrial din ciclohexanon-oximă prin transpoziție Beckmann (J. von Braun, 1909; Marvell, 1934):



$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$

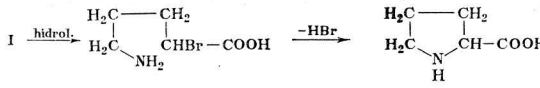
$$\xrightarrow{C_6H_5COCl} C_6H_5CONH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH \xrightarrow{Br_2+P}$$

$$C_6H_5CONH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CHBr-COOH \xrightarrow[\text{hidrol.}]{NH_3}$$

$$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CHNH_2-COOH$$

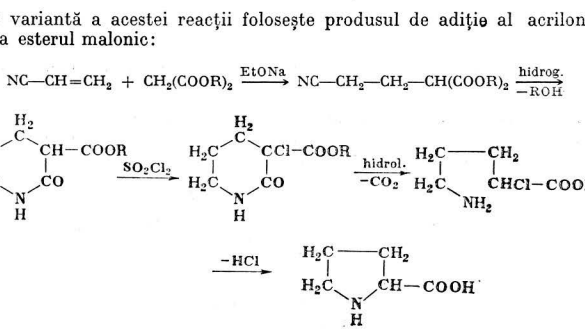
Lisină

f. Sintezele *prolinei* se bazează pe reacții de alchilare intramoleculară a unui α-halogeno-δ-amino-acid. Așa de exemplu, se poate porni de la un intermediar (notat cu I) al sintezei ornitinei descrisă mai sus (E. Fischer):

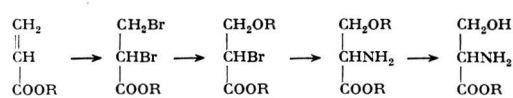


Prolină

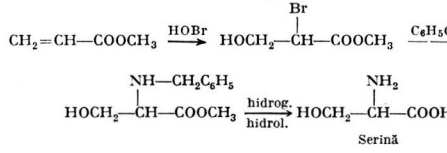
O variantă a acestei reacții folosește produsul de adiție al acrilonitrilului la esterul malonic:



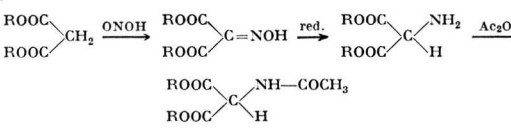
g. Serina a fost sintetizată din esterul acidului acrilic pe calea următoare, ușor de urmărit după formule (R = C_2H_5) (du Vigneaud, 1940):



O cale puțin diferită constă în condensarea bromhidrinei acrilatului de metil cu benzilamină; restul benzil se elimină apoi prin hidrogenare (Hartung, 1946):

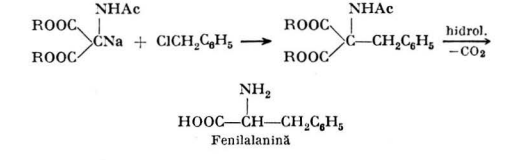


2. *Metode pornind de la esterul aminomalonic.* Prin reducerea esterului izonitrozomalonic (vol. I) cu zinc și acid acetic se obține esterul aminomalonic. Derivații N-acilați ai acestuia formează combinații sodate care reacționează în același mod ca esterul malonic sodat simplu (Sörensen, 1905). Se utilizează de obicei esterul aminomalonic N-acetilat (esterul acetamidomalonic, Snyder, 1944), cel N-formilat (Gallat, 1947), sau cel benzoilat (Painter, 1940):

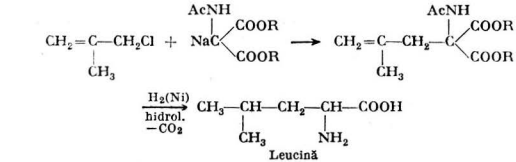


De asemenea au fost folosiți, în sinteze de acest fel, esteri amino-cianacetici N-acilați. Metoda s-a dovedit foarte practică.

a. Prin condensarea esterului N-acetilamino-malonic sodat, cu compuși halogenați adecvați și hidroliză ulterioară au fost sintetizați: *alanina*, *valina*, *leucina* și *fenilalanina*, de exemplu:

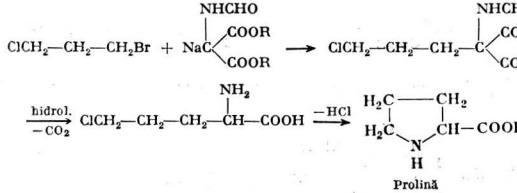


b. Leucina a fost obținută prin condensarea esterului N-acetilaminomalonic sodat cu clorură de metalil (vol. I) deosebit de reactivă. Înainte de hidroliza finală se hidrogenează dubla legătură:



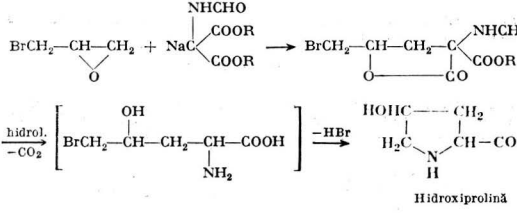
Leucină

c. Prolina a fost sintetizată prin condensarea esterului formamido-malonic cu 1-clor-3-brompropan (obținut din clorură de alil, prin adiție de HBr, în condiții peroxidice) (Capkova-Jirku, Kostir, Vandracek, 1950):



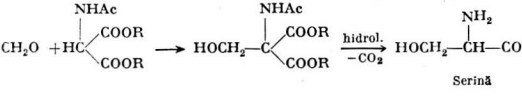
Prolină

d. Una din puținele sinteze ale *hidroxiprolinei* a fost efectuată pe aceeași cale, pornindu-se de la epibromhidrină (Capkova-Jirku și colab., 1950):



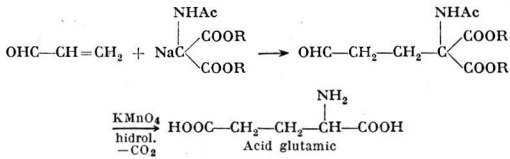
Hidroxiprolină

e. O sinteză simplă a *serinei* comportă, în primul stadiu, o condensare cantitativă a formaldehidei cu esterul acetamido-malonic (King, 1947):

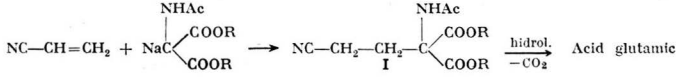


Serină

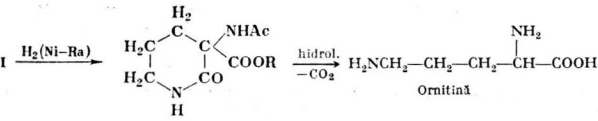
f. Acid glutamic se poate obține din produsul de adiție al acroleinei la esterul acetamido-malonic (reacție de tip Michael) (Warner și Moe, 1948):



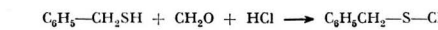
De asemenea se obține acid glutamic prin condensarea esterului ftalimido-malonic cu acrilat de metil (Marvel, 1938) sau mai bine a esterului acetamido-malonic cu acrilonitril (Albertson, 1945):



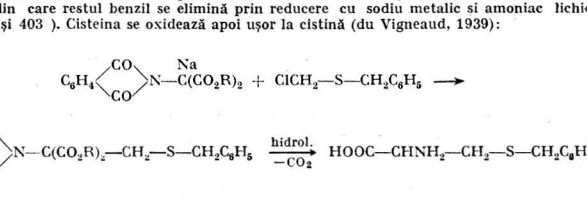
g. Ornitina se formează din compusul I de mai sus prin hidrogenare urmată de hidroliză (Albertson, 1945):



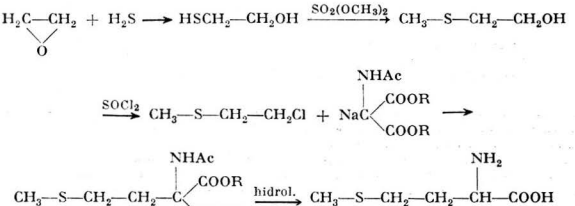
h. Cistina a fost sintetizată din clormetil-benzil-sulfură, obținută pe o cale analoagă cu sinteza clormetil-eterului (vol. I):



Prin condensarea acestui compus cu ester ftalimido-malonic și hidroliză se obține benzil-cisteină, din care restul benzil se elimină prin reducere cu sodiu metalic și amoniac lichid (v. p. 399 și 403). Cisteina se oxidează apoi ușor la cistină (du Vigneaud, 1939):

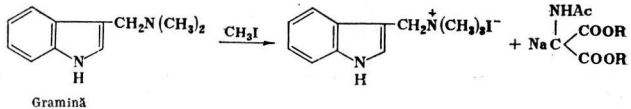


i. O sinteză a *metioninei* folosește ca punct de plecare metil-β-cloretil-sulfura, care se obține pe următoarea cale:

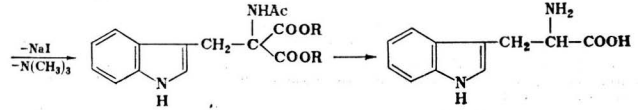


Metionină

j. Triptofanul a fost sintetizat pornindu-se de la *gramină*, un compus ce se obține din indol printr-o sinteză Mannich (v. „Indolul"). Sarea cuaternară a graminei (ca și alte săruri cuaternare) se comportă, față de esterul acetamido-malonic, ca un compus halogenat reactiv (Snyder; Albertson; 1944):



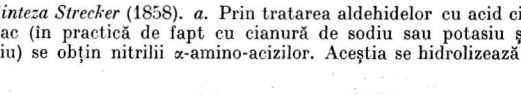
Gramină



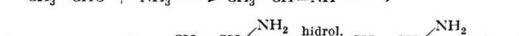
Triptofan

Din exemplele menționate mai sus se poate vedea că metoda bazată pe esterii acil-aminomalonici are cele mai largi aplicații dintre toate metodele cunoscute.

3. *Sinteza Strecker* (1858). *a.* Prin tratarea aldehidelor cu acid cianhidric și amoniac (în practică de fat cu cianură de sodiu sau potasiu și clorură de amoniu) se obțin nitrilii α-amino-acizilor. Aceștia se hidrolizează apoi cu acizi:

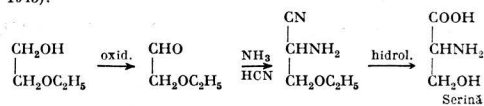


Alanină



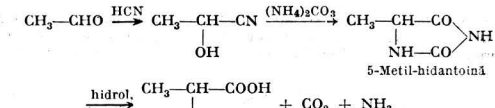
Glicocol

O sinteză a *serinei* a fost realizată pornindu-se de la eterul monoetilic al glicolului (celosolv (Redemann, 1943):

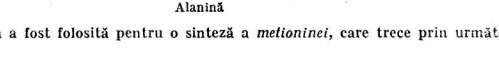


Metoda aceasta a fost perfecționată, în timpul din urmă, lăsîndu-se amoniacul să acționeze asupra cianhidrinei, la temperatură și presiune mare și efectuîndu-se hidroliza finală în prezența ionilor mercurici (Gresham și Schweitzer, 1950). Metoda suferă totuși o îngrădire prin faptul că aldehidele necesare pentru obținerea anumitor α-amino-acizi sînt greu accesibile.

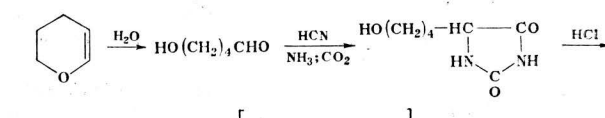
b. Sinteza hidantoinică după Bucherer (1934), o perfecționare a metodei Strecker, constă în transformarea aldehidei (sau cetonei) în cianhidrină, care trece prin tratare cu carbonat de amoniu într-o *hidantoină* (v. p. 643) substituită în poziția 5. Aceasta dă, prin hidroliză cu hidroxizi alcalini, cu randament mare, amino-acidul:



Metoda a fost folosită pentru o sinteză a *metioninei*, care trece prin următoarele etape esențiale:

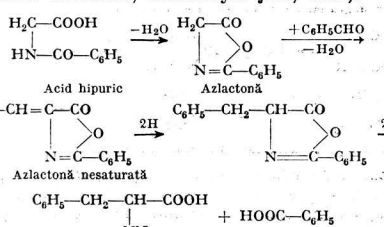


O sinteză a *lisinei* pornește de la dihidropiran, un compus ușor accesibil (v. p.664). Prin hidroliză, dihidropiranul trece în δ-hidroxivaleraldehidă, care este supusă unei sinteze Bucherer (Rogers; Gaudry, 1948):



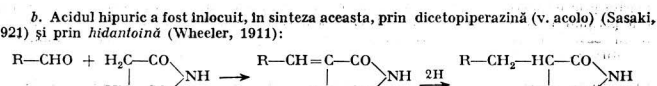
4. Metode bazate pe condensări Perkin. a. Sinteze de amino-acizi prin azlactone. Aldehidele aromatice se condensează cu *acidul benzoil-aminoacetic* (acidul hipuric, p. 387), în prezența anhidridei acetice, în condițiile condensării Perkin. Intermediar, acidul hipuric suferă o reacție de ciclizare intramoleculară, cînd se formează o *azlactonă*. Aceasta se condensează cu aldehidele dînd azlactone substituite, care, prin hidrogenare cu amalgam de sodiu și

hidroliză, se transformă în α-amino-acizi (Plöchl, 1883, a preparat prima azlactonă, fără a-i stabili structura; Erlenmeyer jun., 1892):

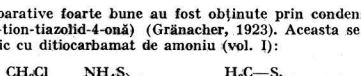


Metoda aceasta se aplică cu mult succes la sinteza amino-acizilor cu nuclee aromatice sau heterociclice conținînd restul alaninic $-CH_2-CHNH_2-$ $-COOH$. Astfel au fost obținute: *tirosina*, pornindu-se de la *p*-hidroxibenzaldehidă, *triptofanul*, de la β-aldehida indolului (Ellinger, 1907) și *histidina*, de la aldehida imidazolului (Pyman, 1911).

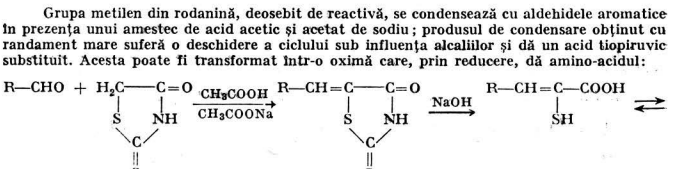
b. Acidul hipuric a fost înlocuit, în sinteza aceasta, prin dicetopiperazină (v. acolo) (Sasaki, 1921) și prin *hidantoină* (Wheeler, 1911):



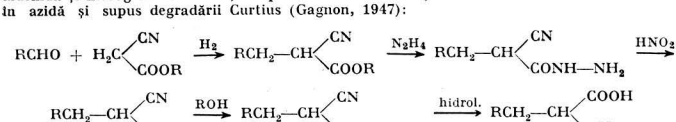
c. Rezultate preparative foarte bune au fost obținute prin condensări de aldehide sau cetone cu *rodanină* (2-tion-tiazolid-4-onă) (Grănacher, 1923). Aceasta se obține prin condensarea acidului cloracetic cu ditiocarbamat de amoniu (vol. I):



Grupa metilen din rodanină, deosebit de reactivă, se condensează cu aldehidele aromatice în prezența unui amestec de acid acetic și acetat de sodiu; produsul de condensare obținut cu randament mare suferă o deschidere a ciclului sub influența alcaliilor și dă un acid tiopiruvic substituit. Acesta poate fi transformat într-o oximă care, prin reducere, dă amino-acidul:

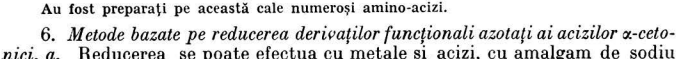


5. *Metoda lui Darapsky* (1915) pornește de la esterul cianacetic, care este condensat cu o aldehidă și hidrogenat simultan, iar produsul acestor reacții este transformat în hidrazidă, în azidă și supus degradării Curtius (Gagnon, 1947):

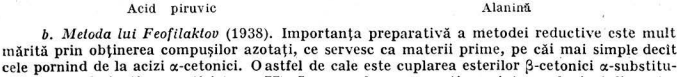


Au fost preparați pe această cale numeroși amino-acizi.

6. *Metode bazate pe reducerea derivaților funcționali azotați ai acizilor α-cetonici. a.* Reducerea se poate efectua cu metale și acizi, cu amalgam de sodiu sau de aluminiu, cu hidrură de litiu-aluminiu, catalitic (cu nichel Raney) sau electrolitic. Derivații funcționali utilizați sînt oxime, hidrazone, fenilhidrazone etc., de exemplu:

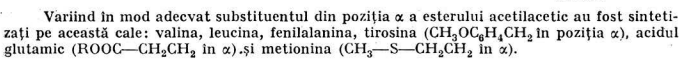


b. Metoda lui Feofilaktov (1938). Importanța preparativă a metodei reductive este mult mărită prin obținerea compușilor azotați, ce servesc ca materii prime, pe căi mai simple decît cele pornind de la acizi α-cetonici. O astfel de cale este cuplarea esterilor β-cetonici α-substituiți cu diazo-derivați aromatici (v. p. 77). Ca exemplu vom menționa sinteza alaninei din ester α-metil-acetilacetic:



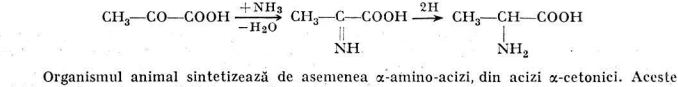
Variind în mod adecvat substituentul din poziția α a esterului acetilacetic au fost sintetizați pe această cale: valina, leucina, fenilalanina, tirosina ($CH_3OC_6H_4CH_2$ în poziția α), acidul glutamic (ROOC—CH_2CH_2 în α) și metionina (CH_3—S—CH_2CH_2 în α).

c. Aminarea reductivă. Interesantă este formarea α-amino-acizilor din acizi α-cetonici, prin reducere cu paladiu și hidrogen, cu sulfat feros sau cu cisteină, în prezența amoniacului. Intermediar se formează, fără îndoială, iminele acizilor cetonici (Knoop):



Organismul animal sintetizează de asemenea α-amino-acizi, din acizi α-cetonici. Aceste sinteze au loc prin reacții de transaminare (v. p. 381).

7. *Din γ-butirolactonă*, ușor de obținut, s-a sintetizat *acidul asparagic* (Painter):



În cursul oxidării hidroxi-amino-acidului, grupa amino se protejează prin benzoilare.

8. *Metode speciale. a. Acidul asparagic* se obține sintetic, cel mai ușor, prin tratarea fumaratului de etil cu amoniac, în soluție alcoolică, sau prin încălzirea acidului fumaric cu amoniac sub presiune:

$$HOOC{-}CH{=}CH{-}COOH + NH_3 \longrightarrow HOOC{-}CH_2{-}CHNH_2{-}COOH$$

Reacția aceasta poate fi efectuată și în condiții blinde, sub acțiunea enzimei *asparaginaza*, mult răspândită în vegetale.

b. Cistina a fost sintetizată din acidul acetamido-acrilic, obținut la rîndul său prin condensarea acidului piruvic cu acetamidă (M. Bergmann, 1931):

$$CH_3{-}CO{-}COOH + CH_3{-}CONH_2 \longrightarrow CH_2{=}\overset{\displaystyle NHCOCH_3}{\overset{|}{C}}{-}COOH$$

Acest compus adiționează ușor acidul tioacetic (Behringer; Farlow, 1948):

$$CH_3CO{-}SH + CH_2{=}\overset{\displaystyle NHCOCH_3}{\overset{|}{C}}{-}COOH \longrightarrow CH_3CO{-}S{-}CH_2{-}\overset{\displaystyle NHCOCH_3}{\overset{|}{C}}H{-}COOH \xrightarrow{\text{hidrol.}}$$

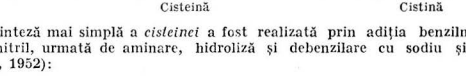
$$2\,CH_3COOH + HSCH_2{-}\underset{\text{Cisteină}}{CHNH_2{-}COOH} \xrightarrow{\text{oxid.}} \underset{\text{Cistină}}{(S{-}CH_2{-}CHNH_2{-}COOH)_2}$$

c. O sinteză mai simplă a *cisteinei* a fost realizată prin adiția benzilmercaptanului la α-cloracrilonitril, urmată de aminare, hidroliză și debenzilare cu sodiu și amoniac lichid (F. Michecl, 1952):

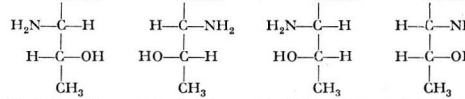
$$C_6H_5CH_2SH + CH_2{=}CCl{-}CN \longrightarrow C_6H_5CH_2{-}S{-}CH_2{-}CHCl{-}CN \xrightarrow{NH_3}$$

$$C_6H_5CH_2{-}S{-}CH_2{-}CHNH_2{-}COOH \xrightarrow{2H} C_6H_5CH_3 + HSCH_2{-}CHNH_2{-}COOH$$

d. Treonina conține doi atomi de carbon asimetrici și prin urmare poate exista în forma a patru enantiomeri care formează doi recemici:



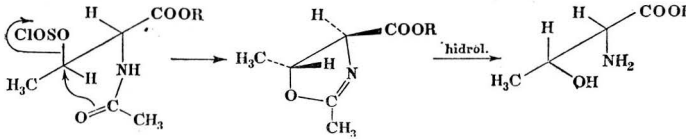
Forma naturală, izolată din proteine, este L(-)-treonina (v. acolo). DL-Alotreonina (forma *eritro*) este fiziologic inactivă. De aceea, sintezele treoninei tind către obținerea DL-treoninei. O sinteză a treoninei a fost efectuată prin adiția solvolitică a bromului la acid crotonic, în soluție apoasă (adiție *trans*). Acidul α-brom-β-hidroxibutiric obținut trece prin tratare cu amoniac în DL-alotreonină (fără inversie Walden) (Carter, 1940; Tishler, 1949):



Acid crotonic — Acid DL-*eritro*-α-brom-β-hidroxibutiric — DL-Alotreonină

Tot DL-alotreonină se obține și prin hidrogenarea esterului α-izonitrozo-acetilacetic, $CH_3—CO—C(=NOH)—COOR$, sau a altor derivați α-substituiți cu azot ai acestui ester (Adkins, Albertson, Elliott, 1948).

Pentru transformarea DL-alotreoninei în DL-treonină, ea se acetilează la azot, iar N-acetil-derivatul obținut se transformă, prin tratare cu clorură de tionil, într-un ester clorsulfinic. Grupa clorsulfinică este apoi eliminată prin atacul intramolecular (efect de vecinătate) al grupei acetil. Această reacție este însoțită de inversia configurației la atomul asimetric care se substituie. Se obține un derivat oxazolinic cu configurația DL-treoninei. Deschiderea hidrolitică a ciclului oxazolinic are apoi loc fără inversie Walden (fig. 20) dînd DL-treonină (Tishler, 1949):



N-Acetil-L-alotreonină (ester clorsulfinic) — Derivat de oxazolină — L-Treonină

Fig. 20. Transformarea L-alotreoninei *(eritro)* în L-treonină *(treo)*.

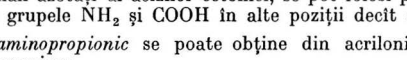
Separarea în enantiomeri a amino-acizilor obținuți în sinteze va fi descrisă în alt loc (despre stabilirea configurației sterice a treoninelor, v. p. 379).

9. *Sinteze de β-amino-acizi.* Unele dintre metodele descrise mai sus, de exemplu metoda aminării directe a halogeno-acizilor și metoda reducerii derivaților funcționali azotați ai acizilor cetonici, se pot folosi pentru sinteze de amino-acizi cu grupele NH_2 și COOH în alte poziții decît α.

Acidul β-aminopropionic se poate obține din acrilonitril, prin adiție nucleofilă de amoniac:

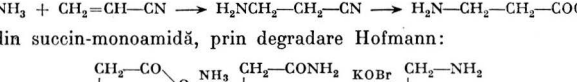
$$NH_3 + CH_2=CH—CN \longrightarrow H_2NCH_2—CH_2—CN \longrightarrow H_2N—CH_2—CH_2—COOH$$

sau din succin-monoamidă, prin degradare Hofmann:



Anhidridă succinică — Acid β-aminopropionic

În mod similar se obțin și acizii *o*-aminobenzoici:



Anhidridă ftalică — Monoamidă ftalică — Acid antranilic

Proprietăți fizice, structura și electrochimia amino-acizilor. 1. Amino-acizii sînt substanțe cristalizate care se topesc la temperaturi ridicate (peste 250°) cu descompunere; nu pot fi distilați nici chiar în vid. Amino-acizii

sînt, de cele mai multe ori, solubili în apă și insolubili în dizolvanții nepolari. Prin aceste proprietăți ei se aseamănă mai mult cu electroliții.

2. *Structura dipolară sau amfionică.* Amino-acizii au atît funcțiune acidă cît și bazică; este evident că formula obișnuită a amino-acizilor (I), care conține o grupă NH_2 și o grupă COOH, nu reprezintă corect structura acestor compuși, fiindcă cele două grupe se neutralizează reciproc. Amino-acizii au structura unor *amfioni* sau *ioni bipolari* (II) (Bredig, 1894; N. Bjerrum, 1923).

$$\underset{\text{I}}{H_2N—R—COOH} \qquad \underset{\text{II}}{H_3\overset{+}{N}—R—COO^-}$$

Datorită caracterului lor amfoter, amino-acizii formează săruri atît cu acizii cît și cu bazele (prin H^+ reprezentăm, în cele ce urmează, „ionul de hidrogen" în soluție apoasă, adică ionul H_3O^+):

$$H_3\overset{+}{N}—R—COO^- + H^+ \rightleftarrows H_3\overset{+}{N}—R—COOH \qquad (1)$$

$$H_3\overset{+}{N}—R—COO^- + HO^- \rightleftarrows H_2N—R—COO^- + H_2O \qquad (2)$$

Așadar, în mediu acid, amino-acizii se comportă ca baze, iar în mediu bazic ca acizi. Dacă în soluția unui amino-acid se adaugă un hidroxid alcalin, ionii hidroxil sînt neutralizați conform ecuației 2; dacă se adaugă un acid dispar ioni de hidrogen conform ecuației 1. În ambele cazuri *pH*-ul soluție nu se schimbă în mod apreciabil. Pe această proprietate se bazează utilizarea amino-acizilor în *soluții tampon.*

În soluție acidă, amino-acizii sînt conținuți sub formă de cationi, iar în soluție bazică de anioni; în primul caz, ei migrează în cursul electrolizei spre catod, în cel de-al doilea, spre anod. Amfionul nu contribuie la transportul curentului, nu migrează în cîmpul electric, fiind atras în mod egal de catod și de anod.

Dacă amino-acizii ar avea formula I, specia cu această structură, prezentă în soluție, nu ar migra nici ea în cîmpul electric. Comportarea amino-acizilor la electroliză nu oferă deci posibilitatea să se deosebească între formulele I și II. În schimb, alte metode fizico-chimice confirmă pe deplin structura amfionică II. Pe baza anumitor considerații termodinamice, s-a dedus că în soluțiile amino-acizilor nu pot exista molecule neutre I decît în concentrații imperceptibil de mici.

a. Prin metoda razelor X s-au determinat distanțele și unghiurile interatomice, în molecula glicocolului cristalizat (Corey, 1939). După cum se vede (fig. 21), cele două distanțe C—O, de 1,25 și 1,27 Å, sînt egale între ele în limita erorilor experimentale și egale cu distanța C—O din ionul carboxil (1,27 Å), dar mult deosebite de distanțele C—O din carboxilul neionizat (vol. I).

b. Spectrul Raman al acizilor carboxilici, în soluție apoasă în care nu sînt decît puțin ionizați, prezintă o frecvență la 1720 cm^{-1} corespunzînd grupei C=O a carboxilului. Această frecvență dispare cînd se adaugă NaOH pînă la neutralizare. Amino-acizii conținuți în soluție apoasă, sub formă de amfioni (la punctul

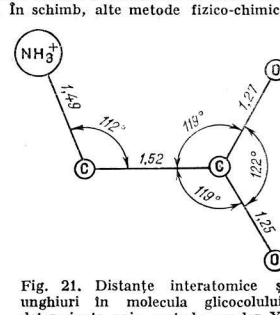


Fig. 21. Distanțe interatomice și unghiuri în molecula glicocolului, determinate prin metoda razelor X

izoelectric, v. mai departe), nu prezintă frecvența de la 1720 cm^{-1}, dar o asemenea frecvență apare cînd se adaugă HCl, căci se formează un carboxil neionizat (v. ecuația 1 de mai sus). De asemenea, soluțiile amino-acizilor nu arată benzi în domeniul 3300—3400 cm^{-1}, produse de grupa NH_2, dar aceste benzi apar cînd se adaugă NaOH.

c. Amino-acizii, conținînd în centre diferite ale moleculei sarcini electrice de semn contrar, au *momente electrice mari*. În consecință, amino-acizii măresc constanta dielectrică a apei în care sînt dizolvați.

d. Punctele de topire ridicate și *densitățile mari* ale amino-acizilor solizi sînt o dovadă pentru existența unor forțe de rețea puternice, care nu pot fi decît atracții electrostatice între sarcini ionice de semn contrar.

e. Electrostricția sau contracția de volum ce se produce la dizolvarea unei substanțe în apă este deosebit de mare în cazul amino-acizilor. Astfel, cînd se dizolvă în apă multă un mol (75 g) glicocol, al cărui volum este 47 ml ($d = 1{,}60$), volumul soluției nu crește decît cu 43,5 ml. Aceasta dovedește că se stabilesc forțe puternice între moleculele dizolvantului și ale solvatului, prin care primele sînt imobilizate și comprimate. Aceste forțe nu pot fi decît forțe ioni-dipoli; fenomenul confirmă deci caracterul ionic al amino-acizilor.

3. *Ionizarea amino-acizilor.* Potrivit celor de mai sus, în soluția apoasă a unui amino-acid (monoaminic, monocarboxilic) există următorii ioni (moleculele neutre, $H_2N-R-COOH$, apar în concentrație atît de mică încît pot fi neglijate):

$$\underset{\text{cationi}}{H_3\overset{+}{N}-R-COOH} \qquad \underset{\text{amfioni}}{H_3\overset{+}{N}-R-COO^-} \qquad \text{și} \qquad \underset{\text{anioni}}{H_2N-R-COO^-}$$

Conform teoriei lui Brönsted a acizilor și bazelor, „cationul" formulat mai sus este un acid bibazic, iar „amfionul" un acid monobazic. Dintre cele două grupe acide, COOH și NH_3^+, din cation, prima este cea mai puternic acidă. Ionizarea va avea deci loc în două etape, ca la orice acid dicarboxilic. În soluție vor exista următoarele echilibre protolitice:

$$H_3\overset{+}{N}-R-COOH + H_2O \rightleftharpoons H_3\overset{+}{N}-R-COO^- + H_3O^+ \qquad (3)$$

$$H_3\overset{+}{N}-R-COO^- + H_2O \rightleftharpoons H_2N-R-COO^- + H_3O^+ \qquad (4)$$

Cele două constante de aciditate, ale celor două grupe acide, se vor reprezenta, conform legii maselor, prin următoarele ecuații (în care soluția este considerată suficient de diluată pentru ca activitățile să poată fi înlocuite prin concentrații; potrivit uzanței, variația imperceptibilă a concentrației apei se neglijează):

$$K_1 = \frac{[H_3\overset{+}{N}-R-COO^-]\,[H^+]}{[H_3\overset{+}{N}-R-COOH]} \qquad (5)$$

$$K_2 = \frac{[H_2N-R-COO^-]\,[H^+]}{[H_3\overset{+}{N}-R-COO^-]} \qquad (6)$$

Prin logaritmare, ecuația 5 devine:

$$\log K_1 = \log[H^+] + \log \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]}{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]} \tag{7}$$

Dacă se indică, în mod uzual, $-\log[H^+]$ prin pH și, de asemenea, $-\log K_1$, prin pK_1, se obține:

$$pK_1 = pH - \log \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]}{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]} \tag{8}$$

Din această ecuație rezultă că atunci cînd raportul concentrațiilor $[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]/[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]$ este egal cu unitatea, exponentul de aciditate pK_1 va fi egal cu pH. Pentru a afla mărimea pK_1 se titrează electrometric amino-acidul cu acid clorhidric și se înscrie într-o diagramă pH-ul în funcție de cantitatea de acid adăugată. Este ușor de văzut că pK_1 este egal cu pH-ul soluției în momentul cînd amino-acidul este neutralizat pe jumătate.

Constanta pK_2 se află în mod similar, titrînd însă amino-acidul cu hidroxid de sodiu pînă la semineutralizare și măsurînd pH-ul acestei soluții.

Este util să examinăm același fenomen din punctul de vedere al teoriei clasice. Disocierea grupei carboxil a unui amino-acid în soluție apoasă este redată, în această teorie, prin ecuația chimică:

$$H_2N—R—COOH \rightleftharpoons H_2N—R—COO^- + H^+$$

Pe baza acestei ecuații se definește o *constantă de aciditate clasică*:

$$K_a = \frac{[H_2N—R—COO^-]\,[H^+]}{[H_2N—R—COOH]} \tag{9}$$

Ionizarea grupei NH_2 a unui amino-acid (în speță vom considera drept acid chiar apa) duce la ecuația chimică:

$$H_2N—R—COOH + H_2O \rightleftharpoons H_3\overset{+}{N}—R—COOH + HO^-$$

de unde se deduce o *constantă de bazicitate clasică*:

$$K_b = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]\,[HO^-]}{[H_2N—R—COOH]} \tag{10}$$

Fiind cunoscută constanta de autoprotoliză a apei (v. vol. I):

$$K_w = [H^+]\,[HO^-] \tag{11}$$

ecuația 10 poate fi scrisă în forma:

$$K_b = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COOH]\,K_w}{[H_2N—R—COOH]\,[H^+]} \tag{12}$$

Comparînd ecuațiile 6 cu 9 se vede că (independent de orice teorie despre structura amino-acidului):

$$K_2 = K_a \tag{13}$$

De asemenea, comparînd ecuațiile 5 cu 12, rezultă:

$$K_b = \frac{K_w}{K_1} \quad \text{sau} \quad pK_1 = 14 - pK_b \tag{14}$$

Dacă, pe baza datelor experimentale, se calculează constantele de aciditate clasice, K_a, pentru grupele acide din amino-acizi, se găsesc valori de ordinul 10^{-9} și de asemenea se obțin pentru constantele de bazicitate valori de ordinul 10^{-11}. După cum se știe, constantele de aciditate ale acizilor carboxilici sînt însă de ordinul 10^{-5}. Această nepotrivire a condus la adoptarea formulei amfionice pentru amino-acizi. În realitate, după cum s-a mai spus, K_1 este constanta de aciditate a grupei COOH, iar K_2 a grupei NH_3^+. Cîteva date numerice se pot vedea în tabela 13.

Tabela 13

Exponenți de aciditate și puncte izoelectrice ale cîtorva amino-acizi

Amino-acid	pK_1	pK_2	pK_3	pH_i
Glicocol	2,35 (COOH)	9,78 (NH_3^+)	—	6,1
Alanină	2,34 (COOH)	9,87 (NH_3^+)	—	6,1
Leucină	2,36 (COOH)	9,60 (NH_3^+)	—	6,0
Serină	2,21 (COOH)	9,15 (NH_3^+)	—	5,7
Triptofan	2,38 (COOH)	9,39 (NH_3^+)	—	5,9
Acid asparagic	2,09 (COOH)	3,87 (COOH)	9,82 (NH_3^+)	3,0
Acid glutamic	2,19 (COOH)	4,28 (COOH)	9,66 (NH_3^+)	3,2
Tirosină	2,20 (COOH)	9,11 (NH_3^+)	10,1 (OH)	5,7
Cisteină	1,96 (COOH)	8,18 (NH_3^+)	10,3 (SH)	5,1
Arginină	2,02 (COOH)	9,04 (NH_3^+)	12,5 (guanid.)	10,8
Lisină	2,18 (COOH)	8,95 (α-NH_3^+)	10,5 (ε-NH_3^+)	9,7
Histidină	1,77 (COOH)	6,20 (imidazol)	9,2 (NH_3^+)	7,6

4. *Punctul izoelectric.* Dacă amino-acizii (acizii monoamino-monocarboxilici) ar fi conținuți în soluție apoasă exclusiv sub formă de amfioni, $H_3\overset{+}{N}-R-COO^-$, soluția ar avea același *pH* ca apa pură. În realitate, cum grupa carboxil este mai ionizată decît grupa amino, soluțiile amino-acizilor sînt slab acide, deci ele conțin în proporție mică ioni de hidrogen și anioni, $H_2N-R-COO^-$, alături de amfioni în mare exces. Dacă se adaugă un acid, echilibrul de ionizare se deplasează astfel încît se formează cationi, $H_3\overset{+}{N}-R-COOH$, pe socoteala anionilor. Se numește *punct izoelectric*, pH_i, al unui amino-acid acea concentrație a ionilor de hidrogen la care soluția sa conține anioni și cationi ai amino-acidului în proporție egală.

După cum s-a mai spus, amino-acizii migrează în soluții bazice spre anod, iar în soluții acide spre catod. La punctul izoelectric migrarea încetează.

Ecuațiile 5 și 6 pot fi scrise în forma:

$$[H_3\overset{+}{N}—R—COOH] = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]\ [H^+]}{K_1}$$

$$[H_2N—R—COO^-] = \frac{[H_3\overset{+}{N}—R—COO^-]\ K_2}{[H^+]}$$

Egalînd, se obține condiția punctului izoelectric:

$$[H^+]^2 = K_1K_2 \quad \text{sau} \quad [H^+] = \sqrt{K_1K_2}$$

de unde:

$$pH_i = \frac{1}{2}(pK_1 + pK_2)$$

În tabela 13 (p. 370) se arată exponenții de aciditate și punctele izoelectrice, calculate prin această metodă, ale cîtorva amino-acizi.

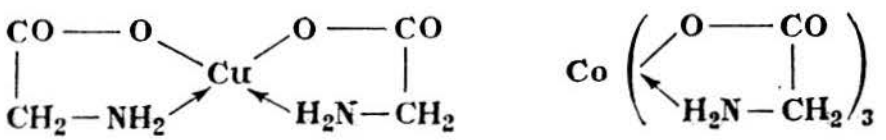
După cum se vede, monoamino-acizii monocarboxilici au puncte izoelectrice, aproximativ 6, în timp ce amino-acizii dicarboxilici au puncte izoelectrice în regiunea acidă, iar diamino-acizii în regiunea bazică. Firește, aceste două grupe de acizi din urmă au trei constante de ionizare.

Solubilitatea amino-acizilor prezintă un minim la punctul izoelectric. Proprietatea aceasta poate servi la determinarea punctului izoelectric. Pentru aceasta se trasează curbele solubilității amino-acidului în soluții acide și bazice de diferite *pH*-uri. Punctul de întretăiere al celor două curbe corespunde punctului izoelectric.

Reacții și derivați. 1. *Săruri. a.* După cum s-a arătat mai sus, amino-acizii formează săruri atît cu acizii cît și cu bazele tari. Clorhidrații amino-acizilor sînt adesea utilizați în lucrări preparative. Amino-acizii formează săruri greu solubile cu acidul picric și unii acizi sulfonici aromatici.

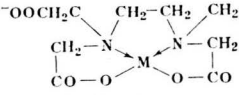
b. Titrarea amino-acizilor după Sörensen. Din cauza proprietăților soluțiilor de amino-acizi, de a nu-și varia *pH*-ul, cînd li se adaugă un acid sau o bază, amino-acizii nu pot fi titrați prin metodele acidimetrice sau alcalimetrice curente. Titrarea cu baze și indicatori obișnuiți reușește însă fără dificultate, dacă se adaugă soluției un exces de formaldehidă. Se admite că aceasta reacționează cu grupa NH_2, dînd baze Schiff de tipul $CH_2=N—CHR—COOH$, respectiv trimerii acestora, în care bazicitatea grupei amino este mult atenuată.

c. α-Amino-acizii dau, cu cuprul și cu alte cîteva metale grele, *săruri complexe interne* sau *chelatice* colorate, foarte greu solubile și stabile. Astfel, complexul cuprului cu glicocolul are culoare albastră închisă și nu este descompus de hidroxidul de sodiu, ci numai de hidrogenul sulfurat. β-Amino-acizii formează complecși similari, dar mai puțin stabili; γ- și δ-amino-acizii nu formează asemenea combinații. Stabilitatea și celelalte proprietăți indică structuri ciclice cu cicluri fără tensiune, în care amino-acidul ocupă două poziții coordinative ale metalului, una prin oxigen, alta prin perechea de electroni neparticipanți ai grupei amino (P. Pfeiffer):



Cobaltul, care are numărul de coordinație 6, formează o sare complexă cu trei molecule de glicocol.

d. Complexoni. Acidul etilendiamino-tetraacetic, $(HOOCCH_2)_2NCH_2CH_2N(CH_2COOH)_2$ și alți compuși cu structură asemănătoare formează complecși chelatici deosebit de stabili cu calciul, magneziul, cuprul și cu alte metale. Se utilizează ca sare de sodiu, sub numele de EDTA, în chimia analitică, în industria textilă, ca adaos în pulberi detergente și în băi de developare fotografică, rolul acestui compus fiind acela de a elimina prin legare complexă ionii de calciu și magneziu. EDTA se comportă, în complecșii săi, ca un ligand bidentat:

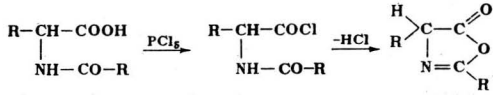


Complex de EDTA cu un metal bivalent (M)

2. *Derivați funcționali ai grupei carboxil. a.* Amino-acizii, suspendați în clorură de acetil, trec, prin tratare cu pentaclorură de fosfor, în *cloruri acide*, care se cunosc însă numai sub formă de clorhidrați foarte reactivi (E. Fischer):

$$H_2N{-}CHR{-}COOH + PCl_5 \longrightarrow Cl^- \; H_3\overset{+}{N}{-}CHR{-}COCl + POCl_3$$

b. Derivații N-acilați ai amino-acizilor tratați în mod similar dau cloruri acide. Acestea reacționează normal cu reactanți nucleofili (de ex. în reacții de acilare de amine sau în sinteze Friedel-Crafts de cetone aromatice), dar ele elimină ușor acid clorhidric dînd *azlactone*:

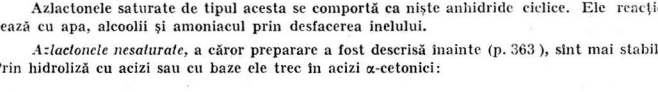


O azlactonă

Azlactone se pot obține și direct din α-amino-acizi sau din derivații lor N-acilați prin tratare cu anhidridă acetică sau cu clorură de acetil.

Azlactonele saturate de tipul acesta se comportă ca niște anhidride ciclice. Ele reacționează cu apa, alcoolii și amoniacul prin desfacerea inelului.

Azlactonele nesaturate, a căror preparare a fost descrisă înainte (p. 363), sînt mai stabile. Prin hidroliză cu acizi sau cu baze ele trec în acizi α-cetonici:



c. Esterii amino-acizilor se obțin sub formă de clorhidrați prin esterificarea directă a amino-acizilor, cu metanol sau etanol saturat cu acid clorhidric gazos.

Esterii amino-acizilor inferiori sînt lichide distilabile sub presiune redusă. Spre deosebire de amino-acizii din care provin, esterii sînt substanțe bazice, grupa carboxil fiind blocată. La conservare sau încălzire, esterii amino-acizilor se transformă în dicetopiperazine și în polipeptide (v. mai departe).

d. Prin *reducere* cu sodiu și alcool, mai bine cu hidrură de litiu-aluminiu, de asemenea prin hidrogenare cu hidrogen și nichel-Raney sau cupru-crom-oxid, esterii α-amino-acizilor dau α-amino-alcooli, de exemplu:

$$(CH_3)_2CH—CH_2—CHNH_2—COOR \xrightarrow{4H} (CH_3)_2CH—CH_2—CHNH_2—CH_2OH$$

Amino-alcooli terțiari se obțin prin tratarea esterilor amino-acizilor cu compuși organo-magnezieni:

$$R—CHNH_2—COOR + 2\,CH_3MgBr \longrightarrow R—CHNH_2—C(OH)(CH_3)_2$$

3. *Reacții ale grupei* NH_2. *Acilarea. a.* Prin tratarea amino-acizilor cu cloruri acide, în special cu clorură de benzoil, în prezența unui hidroxid alcalin, în soluție concentrată, se obțin N-acil-derivați (reacție Schotten-Baumann):

$$\underset{}{C_6H_5COCl} + \underset{\text{Glicocol}}{H_2N—CH_2—COOH} \longrightarrow \underset{\text{Benzoilglicocol (Acid hipuric)}}{C_6H_5CO—NH—CH_2—COOH}$$

În mod similar reacționează și sulfoclorurile aromatice. Cloroformiații de alchil (vol. I), în special cloroformiatul de benzil, sînt de asemenea mult utilizați pentru acilarea amino-acizilor. N-Formil-derivați se obțin prin formilare directă cu acid formic.

Prin acilare grupa NH_2 pierde caracterul ei bazic; în consecință amino-acizii acilați, de tipul acidului hipuric, sînt acizi de tăria acizilor carboxilici obișnuiți.

b. Carboxi-amino-acizi și anhidridele lor. În prezență de hidroxizi alcalini sau alcalino-pămîntoși, amino-acizii se combină cu bioxidul de carbon și dau săruri de carboxi-amino-acizi (derivați de acid carbamic):

$$H_2N—CH_2—COOH + CO_2 + Ba(OH)_2 \longrightarrow \begin{matrix} HN—COO \\ | \\ H_2C—COO \end{matrix}\Big]Ba + 2H_2O$$

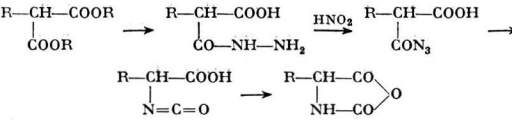
Aceste săruri joacă probabil un rol în transportul bioxidului de carbon în lichidele din organism.

Anhidridele acestor carboxi-amino-acizi au fost folosite în sinteze de polipeptide. Compușii aceștia se obțin din carboalcoxi-amino-acizi, cînd aceștia sînt transformați în cloruri acide (H. Leuchs, 1906):

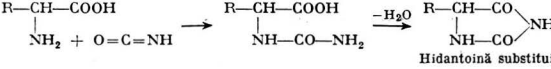
$$\begin{matrix} R—CH—COOH \\ | \\ NH_2 \end{matrix} + ClCOOEt \xrightarrow{-HCl} \begin{matrix} R—CH—COOH \\ | \\ NH—COOEt \end{matrix} \xrightarrow{PCl_5} \begin{matrix} R—CH—COCl \\ | \\ NH—COOEt \end{matrix} \xrightarrow{-EtCl} \begin{matrix} R—CH—CO \\ | \\ NH—CO \end{matrix}\!\!>\!O$$

Anhidro-N-carboxi-amino-acid

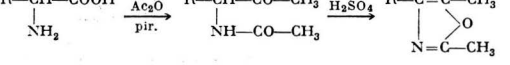
Anhidride de N-carboxi-amino-acizi se mai pot prepara prin acțiunea directă a fosgenului asupra α-amino-acizilor sau din esteri alchil-malonici, prin transformare în monohidrazidă, azidă și degradare Curtius:



c. Hidantoine. Prin tratare cu acid cianic sau prin încălzire cu uree, α-amino-acizii dau *acizi hidantoici*, care trec prin ciclizare în *hidantoine*:



d. Prin acilare cu anhidridă acetică, în prezență de piridină, se transformă și grupa carboxil într-o metil-cetonă (reacția Dakin-West, 1928). *Acilamino-cetonele* astfel obținute trec ușor în *oxazoli*:

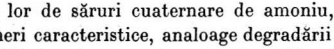


4. Alchilarea amino-acizilor. Betaine. a. Amino-acizii se pot alchila, la grupa NH_2, în mod normal, prin tratare cu iodură sau sulfat de metil, în prezența unui hidroxid alcalin.

Interesanți sînt derivații metilați cuaternari ai amino-acizilor, numiți *betaine*. Cel mai cunoscut reprezentant al clasei, derivatul trimetilat al glicocolului, *betaina* propriu-zisă, se mai poate obține și din acidul cloracetic și trimetilamină:

Betainele sînt, ca și amino-acizii, combinații neutre, ușor solubile în apă. (Despre betaine v. și p. 386).

b. În calitatea lor de săruri cuaternare de amoniu, betainele suferă la încălzire descompuneri caracteristice, analoage degradării Hofmann. Încălzită în vas deschis, la 300°, betaina trece în esterul metilic al dimetilglicocolului, care, fiind volatil, distilă:



Reacția aceasta este reversibilă: esterul încălzit în vas închis, la 200°, în condiții în care distilarea nu mai este posibilă, se transformă din nou în betaină.

Betainele β-amino-acizilor dau, prin distilare, acid nesaturat și amină terțiară:

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}—CH_2—CH_2—COO^- \longrightarrow (CH_3)_3N + CH_2=CH—COOH$$

Betainele γ-amino-acizilor se scindează, la încălzire, în lactone și amine terțiare:

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}—CH_2—CH_2—CH_2—COO^- \longrightarrow (CH_3)_3N + \overline{CH_2—CH_2—CH_2—CO}$$

5. *Desaminarea cu acid azotos.* Amino-acizii reacționează cu acid azotos, în soluție acidă, degajînd azot și dînd hidroxi-acizii corespunzători:

$$\underset{\text{Alanină}}{CH_3—CHNH_2—COOH} + ONOH \longrightarrow \underset{\text{Acid lactic}}{CH_3—CHOH—COOH} + N_2 + H_2O$$

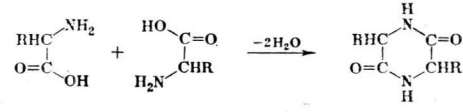
$$\underset{\text{Acid asparagic}}{\begin{matrix}CH_2—COOH\\|\\CHNH_2—COOH\end{matrix}} \longrightarrow \underset{\text{Acid malic}}{\begin{matrix}CH_2—COOH\\|\\CHOH—COOH\end{matrix}}$$

Pe această reacție se bazează *metoda lui von Slyke, pentru determinarea cantitativă a grupelor* NH_2 din amino-acizi și din proteine; se măsoară gazvolumetric azotul degajat.

Dacă reacția de mai sus este efectuată într-o soluție conținînd HCl sau HBr, în exces, se obțin acizii cloruraţi sau bromuraţi respectivi (reacțiile acestea se formulează, de obicei, cu clorură sau bromură de nitrozil ca intermediari).

Esterii α-amino-acizilor dau, cu acid azotos, *diazo-esteri*, dintre care cel mai cunoscut este *esterul diazoacetic*, $N_2CH—COOC_2H_5$.

6. *Descompuneri termice. a.* Sub *acțiunea căldurii*, amino-acizii suferă transformări caracteristice, care pot servi pentru stabilirea poziției grupei NH_2 față de COOH. α-Amino-acizii dau prin încălzire, cel mai bine în prezență de glicol, derivați ai 2,5-*dicetopiperazinei:*

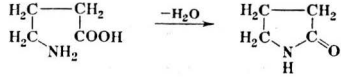


Aceste substanțe, numite și „anhidridele" amino-acizilor, se formează ușor și din esterii α-amino-acizilor, prin eliminare de alcool, la încălzire.

β-Amino-acizii pierd ușor amoniac, trecînd în acizi nesaturați:

$$H_2N—CH_2—CH_2—COOH \longrightarrow NH_3 + CH_2=CH—COOH$$

γ- și δ-Amino-acizii elimină apă intramolecular, la încălzire, trecînd în *lactame*:



Aceste transformări ale amino-acizilor sînt mult asemănătoare cu cele suferite de hidroxi-acizi sub influența căldurii.

b. Distilarea uscată a amino-acizilor, mai ales în prezență de hidroxid de bariu, produce *decarboxilare* ducînd la amine primare:

$$R—CHNH_2—COOH \longrightarrow R—CH_2NH_2 + CO_2$$

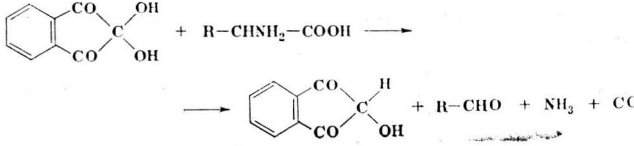
Reacția aceasta se aseamănă mult cu decarboxilarea produsă de unele bacterii.

Prin topire cu hidroxid de potasiu amino-acizii suferă descompuneri adînci ducînd la acizi grași și amoniac sau amine.

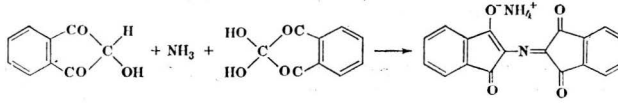
7. *Degradări oxidative. a.* Cu agenți oxidanți, cum sînt cloramina T, hipocloriții alcalini, apa oxigenată, persulfații etc., amino-acizii dau aldehidele imediat inferioare; reacția poate însă duce și la nitrili:

$$R—CHNH_2—COOH \longrightarrow \begin{cases} R—CHO + NH_3 + CO_2 \\ R—CN \end{cases}$$

b. Ninhidrina (tricetohidrinden-hidrat; v. p. 76) dă cu α-amino-acizii o colorație albastră intensă. În prima etapă amino-acizii sînt degradați la aldehide:



Colorantul provine din condensarea ceto-alcoolului ce se formează la reducerea ninhidrinei, cu o nouă moleculă de ninhidrină și probabil și cu o moleculă de amoniac (Ruhemann, 1910):



(Au fost propuse şi alte formulări pentru colorantul albastru; Schönberg şi Moubacher, 1952.)

Reacţia ninhidrină este de mare importanţă pentru recunoaşterea şi dozarea amino-acizilor (v. p. 409).

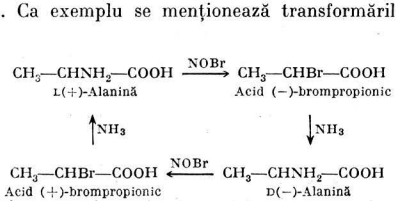
Stereochimia amino-acizilor. 1. *Scindarea în enantiomeri.* Toţi α-amino-acizii, afară de glicocol, au un atom de carbon asimetric, $RCH(NH_2)COOH$ şi, prin urmare, pot exista sub forma a doi enantiomeri. Prin sintezele descrise mai înainte se obţin, firește, formele racemice. Scindarea acestora nu poate fi efectuată prin metoda obişnuită, cu ajutorul bazelor şi acizilor optic activi, fiindcă amino-acizii sînt acizi, respectiv baze prea slabe pentru a forma săruri stabile, cristalizabile, cu aceşti compuşi. (Numai un amino-acid dicarboxilic, acidul DL-glutamic, este un acid destul de tare pentru a putea fi scindat prin intermediul sării sale acide de chinină.)

Metoda clasică pentru scindarea amino-acizilor racemici în enantiomeri constă în acilarea (de obicei formilarea) lor la grupa NH_2 (ceea ce le măreşte mult aciditatea) şi formarea de săruri cu baze optic active, la fel ca în cazul oricărui alt acid optic activ (E. Fischer, 1906).

În timpul din urmă se aplică, din ce în ce mai mult, unele metode biochimice, mai rapide decît metodele chimice. Una din ele constă în transformarea DL-amino-acidului într-un ester şi hidroliza acestuia cu enzime, cum sînt papaina sau chimotripsina, care atacă numai esterii formelor L. În cealaltă metodă, mult asemănătoare, compuşii N-acilaţi (acetilaţi, clor-acetilaţi sau trifluor-acetilaţi) ai DL-amino-acizilor sînt supuşi unei hidrolize cu enzime (acilaze) izolate din rinichi de porc sau de şobolan sau cu carboxi-peptidază (p. 413) brută. Se obţine L-amino-acidul, alături de D-acilamino-acid:

$$\text{DL-RCH(NHCOR')COOH} \xrightarrow{\text{enzimă}} \text{L-RCHNH}_2\text{COOH} + \text{D-RCH(NHCOR')COOH}$$

2. *Inversii Walden.* În reacţiile în care se înlocuieşte unul dintre substituenţii atomului de carbon asimetric, al unui amino-acid, se pot produce inversii Walden. Ca exemplu se menţionează transformările L(+)-alaninei naturale:

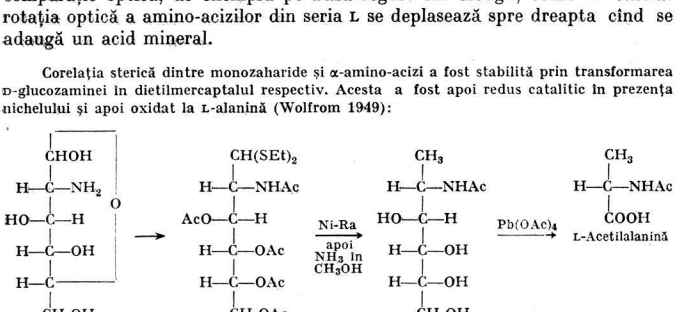


Din cele spuse mai înainte (v. „Stereochimia II") reiese că inversarea configurației se produce în reacția de aminare a halogeno-acizilor, în timp ce reacția cu bromură de nitrozil și reacția cu acid azotos au loc cu păstrarea configurației (reacție cu mecanism unimolecular și o grupă protectoare vecină cu centrul cationic al reacției).

3. *Configurațiile amino-acizilor.* S-a stabilit prin metoda comparației optice (p. 134) că (+)-alanina naturală, obținută din proteine, are aceeași configurație ca acidul (+)-lactic. Cum este dovedit pe cale directă că acest acid are aceeași configurație ca L-glicerinaldehida, rezultă că alanina naturală dextrogiră are configurație L.

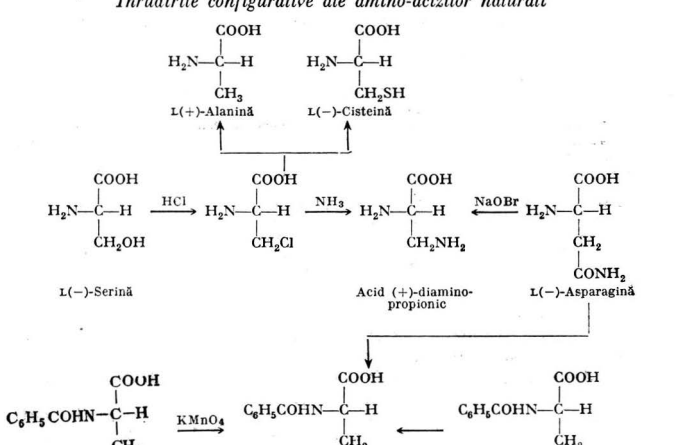
Prin transformări chimice ce nu comportă substituții la atomul de carbon asimetric s-au determinat mai de mult (E. Fischer, 1907), pornindu-se de la (—)-serină, înrudirea configurativă a acestui amino-acid cu (—)-cisteina și cu (+)-alanina. Toți acești amino-acizi fac deci parte din seria L. Tot prin metode chimice au fost apoi stabilite înrudiri configurative între (—)-serină și alți amino-acizi obținuți din proteine (P. Karrer, 1930), după cum se poate vedea din schema de la pagina următoare. S-a mai stabilit, în sfîrșit, înrudire configurativă similară între acidul L(—)-asparagic și următorii amino-acizi naturali: (—)-leucina, (+)-valina, (—)-metionina, (—)-treonina, (+)-ornitina, (+)-lisina, (—)-prolina și acidul (+)-glutamic. Prin asemenea metode s-a ajuns la concluzia că majoritatea amino-acizilor „naturali" au aceeași configurație ca L-serina și L-alanina. Această concluzie este valabilă, cu mare probabilitate, și pentru cei cîțiva α-amino-acizi izolați din proteine, a căror configurație nu a fost încă determinată pe cale chimică, ci numai prin comparație optică, de exemplu pe baza regulii lui Clough, conform căreia: rotația optică a amino-acizilor din seria L se deplasează spre dreapta cînd se adaugă un acid mineral.

Corelația sterică dintre monozaharide și α-amino-acizi a fost stabilită prin transformarea D-glucozaminei în dietilmercaptalul respectiv. Acesta a fost apoi redus catalitic în prezența nichelului și apoi oxidat la L-alanină (Wolfrom 1949):

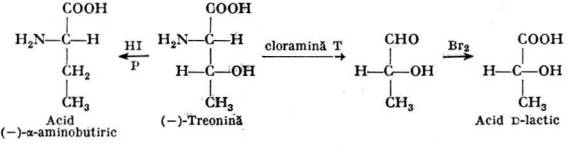


Se va observa că simbolurile D și L au semnificații diferite în seria monozaharidelor și în seria amino-acizilor: în cea dintîi aceste simboluri se referă la atomul asimetric cel mai depărtat de grupa carbonil, în cea de-a doua la atomul de carbon vecin cu grupa carboxil.

Înrudirile configurative ale amino-acizilor naturali



Faptul acesta a condus la oarecare confuzie în cazul amino-acizilor cu doi atomi de carbon asimetrici, cum este de ex. treonina. Configurația (−)-treoninei naturale a fost stabilită pe baza următoarelor reacții ușor de înțeles din formule (Rose, 1936):



Rezultă de aici că (−)-treonina are, la grupa CHOH, aceeași configurație ca D-treoza și de aceea a fost încadrată citva timp în seria D. Firește este mai corect să se clasifice treonina în seria L, în conformitate cu standardul amino-acizilor căci are, la grupa $CHNH_2$, aceeași configurație ca (−)-serina.

Trebuie să mai semnalăm că în natură se găsesc și amino-acizi din seria D, dar mult mai rar. În tabela 14 sînt indicate punctele de topire și sensul rotației optice la principalii amino-acizi naturali.

Tabela 14

Puncte de topire și sensul rotației optice la amino-acizii naturali

	p.t.		p.t.
Glicocol	292°	L(−)-Tirosină	343°
L(+)-Alanină	297°	L(−)-Dihidroxi-fenilalanină	280° (desc.)
L(+)-Valină	315°	L(−)-Cistină	260° (desc.)
L(−)-Leucină	337°	L(−)-Metionină	280°
L(+)-Izoleucină	280°	L(+)-Ornitină	necristalizat
L(−)-Fenilalanină	cca. 278°	L(+)-Arginină	227°
Acid L(−)-asparagic	251°	L(+)-Lisină	224°
L(−)-Asparagină	227°	L(−)-Prolină	215−220°
Acid L(+)-glutamic	248°	L(−)-Hidroxiprolină	cca. 270°
L(+)-Glutamină	—	L(−)-Triptofan	cca. 289°
L(−)-Serină	228°	L(−)-Histidină	cca. 277°
L(−)-Treonină	257°		

Biochimia amino-acizilor. Metabolismul amino-acizilor formează unul dintre capitolele cele mai importante ale biochimiei. Aici ne limităm la cîteva aspecte chimice ale acestei probleme.

1. *Amino-acizii în alimentație.* În cursul digestiei, proteinele sînt hidrolizate pînă la amino-acizi. Prin experiențe de alimentație cu amestecuri de amino-acizi, s-a constatat că unii amino-acizi sînt indispensabili creșterii animalelor tinere și funcționării normale a organismului adult. Acești amino-acizi, numiți *esențiali* sau *indispensabili*, nu sînt deci sintetizați de organismul animal, ci sînt luați de acesta, ca atare, din hrană. Alți amino-acizi pot lipsi din hrană fără nici un inconvenient. Mai jos amino-acizii sînt clasificați din acest punct de vedere.

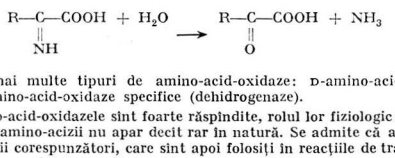
Amino-acizi neesențiali:	*Amino-acizi esențiali:*	
	Neînlocuibili:	*Înlocuibili:*
Glicocol	Valină	
Alanină	Leucină	
Acid asparagic	Izoleucină	
Acid glutamic	Fenilalanină	→ Tirosină
Serină	Treonină	
Arginină	Metionină	→ Cisteină (cistină)
Prolină	Lisină	
Hidroxiprolină	Triptofan	
	Histidină	

Unii dintre acizii esențiali pot fi înlocuiți în hrană prin alții. Astfel tirosina se poate forma din fenilalanină, dacă aceasta este prezentă în cantitate suficientă și la fel cisteina din metionină. Tirosina, în schimb, nu poate îndeplini aceeași funcțiune ca fenilalanina. Arginina este sintetizată în cantitate suficientă de organismul normal, nu însă de organismul tînăr, în curs de creștere, sau de organismul slăbit de boală. Capacitatea de sinteză pentru diferiți amino-acizi variază și cu specia animală.

Amino-acizii proveniți din proteinele din hrană sînt utilizați de organism, în primul rînd pentru a construi propriile sale proteine necesare creșterii, refacerii țesuturilor și sintezei de enzime și hormoni. Amino-acizii în exces, introduși prin hrană, sau cei proveniți din metabolismul normal al proteinelor

sînt desaminați. Amoniacul rezultat este eliminat sub formă de uree sau de acid uric, iar restul organic este transformat în hidrați de carbon sau în grăsimi, adică în „combustibili", servind la producere de energie. (Organismul animal normal nu face rezerve de proteine, așa cum depozitează glicogen sau grăsimi.)

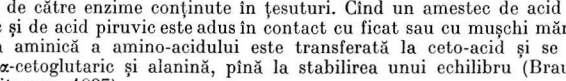
2. *Desaminarea oxidativă a amino-acizilor.* Eliminarea azotului din amino-acizi, sub formă de amoniac, este o reacție oxidativă (Knopp, 1910; Neubauer, 1911), ducînd la acizi α-cetonici. Apariția acestor acizi a fost dovedită tratînd diferiții α-amino-acizi, cu felii de organe (în cazul acesta felii de ficat sau de rinichi; Krebs, 1933); acestea conțin enzimele care catalizează această reacție, numite *amino-acid-oxidaze.* Acizii α-cetonici formați au fost apoi izolați ca *p*-nitro-fenilhidrazone. Procesul decurge în două stadii, dintre care numai primul este enzimatic, și duce la un imino-acid; acesta reacționează cu apa repede și probabil spontan:



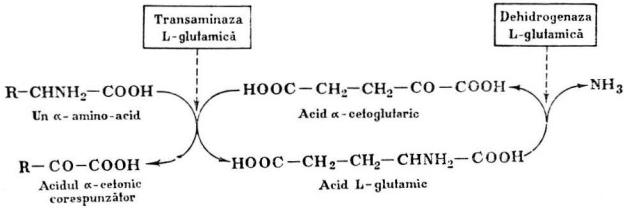
Se cunosc mai multe tipuri de amino-acid-oxidaze: D-amino-acid-oxidaze, L-amino-acid-oxidaze și amino-acid-oxidaze specifice (dehidrogenaze).

Deși D-amino-acid-oxidazele sînt foarte răspîndite, rolul lor fiziologic nu este bine cunoscut, mai ales că D-amino-acizii nu apar decît rar în natură. Se admite că aceștia sînt transformați în α-ceto-acizii corespunzători, care sînt apoi folosiți în reacțiile de transaminare la sinteze de L-amino-acizi (v. mai jos). L-Amino-acid-oxidaza însoțește D-amino-acid-oxidaza în diverse țesuturi: au fost caracterizate L-amino-acid-oxidaze din veninul șarpelui, din ficatul animalelor și din unele mucegaiuri. Coenzima acestor enzime este FAD (acceptorul de mai sus) care trece în $FADH_2$ (despre aceste nucleotide flavinice, v. p. 763) și aceasta poate reacționa direct cu oxigenul. Dintre amino-acid-oxidazele specifice, *dehidrogenaza* L-*glutamică* este larg răspîndită în natură. Conține zinc (metaloenzimă) și colaborează cu DPN (în cazul enzimei din plante) sau TPN (în cazul enzimei din *E. coli*). Desaminarea acidului glutamic, ducînd la acidul α-cetoglutaric și NH_3, și reacția inversă sînt catalizate de această enzimă. Acidul α-cetoglutaric care se formează poate accepta grupe NH_2, prin reacții de transaminare (v. mai jos) de la diverși amino-acizi și trece în acid glutamic (iar amino-acizii trec în ceto-acizii corespunzători). Acidul glutamic ocupă o poziție centrală în reacțiile de degradare și de sinteză a amino-acizilor, după cum se va vedea din cele ce urmează (v. și cap. Enzime și reacții enzimatice).

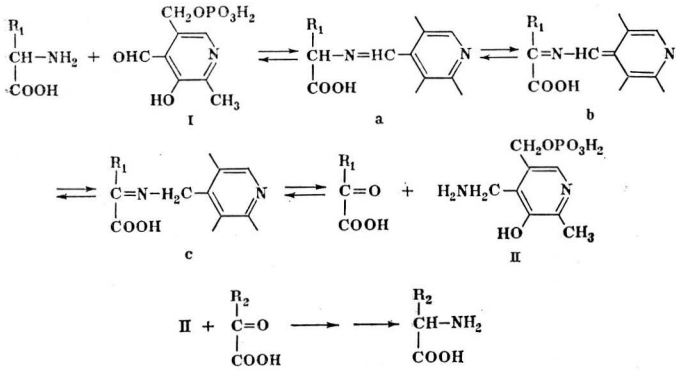
3. *Transaminarea. a.* Unii acizi α-cetonici sînt transformați în α-amino-acizi, de către enzime conținute în țesuturi. Cînd un amestec de acid L-glutamic și de acid piruvic este adus în contact cu ficat sau cu mușchi mărunțiți, grupa aminică a amino-acidului este transferată la ceto-acid și se obține acid α-cetoglutaric și alanină, pînă la stabilirea unui echilibru (Braunstein și Kritzman, 1937):



Enzimele care catalizează transferul unei grupe NH_2 de la un amino-acid la un α-ceto-acid, pentru a forma un nou amino-acid (şi deci şi un nou ceto-acid), se numesc *transaminaze*; ele sînt mult răspîndite în ţesuturi animale şi vegetale şi în microorganisme. Reacţia aceasta necesită şi participarea unei coenzime, *cotransaminaza*, reprezentată prin sistemul piridoxal-piridoxamină, sub formă de fosfaţi (v. formulele I şi II, mai departe; v. şi vitamina B_6, p. 695). Spre deosebire de reacţia precedentă de desaminare, în cazul transaminării nu apare amoniac. Desaminarea α-amino-acizilor decurge prin transaminare de la aceştia la acidul α-cetoglutaric; acesta din urmă se regenerează necontenit (din acidul glutamic rezultat) prin degajare de amoniac sub acţiunea dehidrogenazei L-glutamice (cum s-a arătat mai înainte):



Transformările care au loc în reacţiile de desaminare pot fi formulate astfel:



Fosfatul piridoxalului (I) formează cu amino-acidul o bază Schiff; una din formele tautomere (c) ale acesteia dă prin hidroliză (alături de acid cetonic) fosfatul piridoxaminei (II). Acesta reacționează cu un alt acid α-cetonic, care va fi transformat, printr-un șir similar de reacții (în sens invers), într-un nou amino-acid, regenerîndu-se totodată fosfatul piridoxalului.

b. Reacția de transaminare este calea principală pentru *sinteza amino-acizilor* în organismele vii. Reacția poate conduce la sinteza oricărui amino-acid, dacă este prezent acidul α-cetonic corespunzător. Trei acizi α-cetonici sînt mult răspîndiți în toate celulele vii, fiindcă sînt intermediari în metabolismul hidraților de carbon: acidul piruvic, acidul α-cetoglutaric și acidul oxalil-acetic (v. „Ciclul acidului citric"). Este probabil că în fotosinteza din plante se sintetizează și alți acizi α-cetonici, necesari sintezei amino-acizilor naturali. Organismul animal nu poate sintetiza decît unii acizi α-cetonici (anume pe cei ce duc la amino-acizii neesențiali).

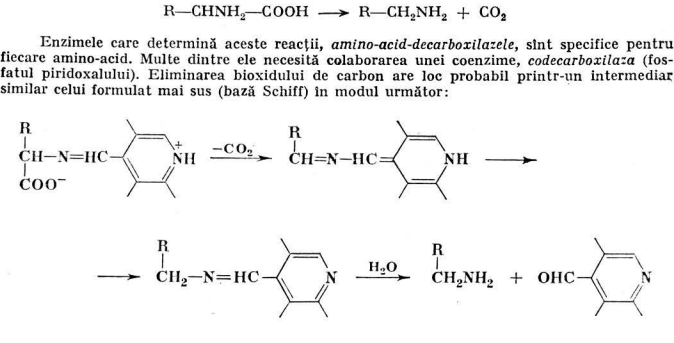
Acidul glutamic este unul dintre cei mai importanți donori de grupe NH_2 în sinteza amino-acizilor, iar transaminazele care catalizează reacțiile de transaminare de la acest amino-acid la diverși acizi cetonici sînt foarte răspîndite (transaminazele acid glutamic/acid piruvic, acid glutamic/acid oxalilacetic etc.). Astfel homogenatul de ficat de șobolan catalizează transaminarea de la acid glutamic, fenilalanină, leucină și încă de la alți cîțiva amino-acizi, la acidul piruvic. Cu homogenat de creier, numai acidul glutamic poate dona grupe NH_2 acidului piruvic. În cazul altor mamifere, de asemenea numai acidul glutamic poate transfera grupa NH_2 acidului piruvic (sau altor ceto-acizi, prin transaminare).

Pe de altă parte, acidul α-cetoglutaric poate accepta grupe NH_2 de la aproape toți L-α-amino-acizii naturali, pentru a trece în acid glutamic. Acidul glutamic se mai poate forma prin aminarea directă a acidului cetoglutaric, sub acțiunea dehidrogenazei L-glutamice; amoniacul necesar provine din desaminarea oxidativă a amino-acizilor din proteinele proprii sau din proteinele din hrană. Așadar acidul glutamic servește oarecum ca un depozit de amoniac pentru sinteza altor amino-acizi.

4. *Degradările amino-acizilor produse de microorganisme. a. Decarboxilarea.* Microorganismele (cum sînt *Bacterium coli* și *Bacillus subtilis*) au facultatea de a transforma amino-acizii în amine primare:

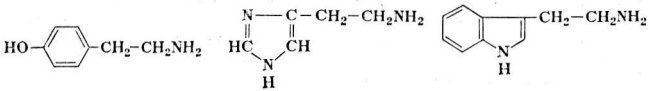
$$R{-}CHNH_2{-}COOH \longrightarrow R{-}CH_2NH_2 + CO_2$$

Enzimele care determină aceste reacții, *amino-acid-decarboxilazele*, sînt specifice pentru fiecare amino-acid. Multe dintre ele necesită colaborarea unei coenzime, *codecarboxilaza* (fosfatul piridoxalului). Eliminarea bioxidului de carbon are loc probabil printr-un intermediar similar celui formulat mai sus (bază Schiff) în modul următor:



Printre aşa-numitele *amine biogene* care iau naştere în reacţiile de decarboxilare ale α-amino-acizilor, vom menţiona *putrescina* provenită din ornitină, *cadaverina* din lisină, *tiramina* din tirosină, *histamina* din histidină şi *triptamina* din triptofan:

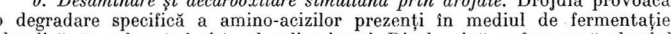
Ornitină Putrescină



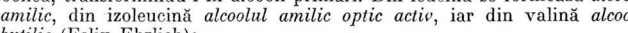
Tiramină Histamină Triptamină

Aminele biogene sînt substanţe cu puternică activitate fiziologică, foarte toxice (despre tiramină v. p. 349). *Histamina* (β-*imidazolil-etilamina*) este una din componentele active din cornul de secară şi este o substanţă cu puternică activitate simpaticomimetică. Apariţia putrescinei şi cadaverinei în carnea putrezită se datoreşte enzimelor produse de bacteriile de putrefacţie.

b. Desaminare şi decarboxilare simultană prin drojdie. Drojdia provoacă o degradare specifică a amino-acizilor prezenţi în mediul de fermentaţie alcoolică, transformîndu-i în alcooli primari. Din leucină se formează *alcoolul izoamilic*, din izoleucină *alcoolul amilic optic activ*, iar din valină *alcoolul izobutilic* (Felix Ehrlich):



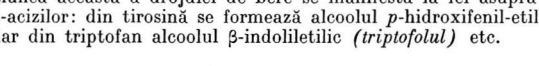
Leucină Alcool izoamilic



Izoleucină Alcool amilic optic activ

Aceşti trei alcooli se găsesc în coada de la distilarea alcoolului etilic industrial (fuzel, vol. I) şi provin din proteinele care se găsesc, în mod normal, în materia primă supusă fermentaţiei.

Acţiunea aceasta a drojdiei de bere se manifestă la fel asupra tuturor α-amino-acizilor: din tirosină se formează alcoolul *p*-hidroxifenil-etilic *(tirosolul)*, iar din triptofan alcoolul β-indoliletilic *(triptofolul)* etc.

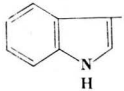


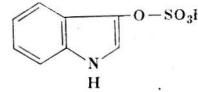
Tirosol Triptofol

Este probabil că întîi are loc o desaminare pînă la acidul α-cetonic; acesta este decarboxilat sub influența carboxilazei din drojdie și redus apoi după schema obișnuită a fermentației alcoolice:

$$R{-}CHNH_2{-}COOH \xrightarrow[-NH_3]{-2[H]\ +H_2O} R{-}CO{-}COOH \longrightarrow R{-}CHO + CO_2 \xrightarrow{+2[H]} R{-}CH_2OH$$

c. Degradări mai avansate ale amino-acizilor. Amino-acizii suferă și transformări mai adînci sub acțiunea bacteriilor din putrezire din intestinul gros. Astfel, *p*-cresolul și fenolul, din excremente, provin din tirosină, prin oxidarea catenei laterale. Triptofanul suferă o transformare similară și dă *scatolul* (β-metilindolul) și *indolul*, substanțe ce determină mirosul fecalelor.


Scatol


Acid indoxil-sulfuric

Triptofanul suferă o oxidare biochimică pînă la *indoxil*, care în parte se resoarbe și apoi se elimină prin urină, ca *acid indoxil-sulfuric*. Acidul fenil-sulfuric, identificat de asemenea în urină, este un produs de detoxicare al fenolului, provenit în mod similar din tirosină.

Reprezentanți mai importanți ai clasei. Vom examina în cele ce urmează comportarea particulară a cîtorva amino-acizi mai importanți și a unor derivați ai lor. De asemenea vor fi menționați unii amino-acizi ce nu apar în mod obișnuit în proteine.

Glicocolul sau *glicina*, *acidul aminoacetic*, $H_2NCH_2{-}COOH$, obținut întîi de Braconnot (1820), prin fierberea gelatinei cu acid sulfuric, a fost numit astfel din cauza gustului său dulce (glycos = dulce; colla = clei).

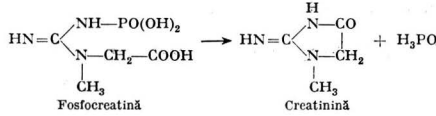
Sarcosina, *N-metilglicocolul*, $CH_3NHCH_2{-}COOH$, este compusul de bază al creatinei și se obține din aceasta prin hidroliză.

Creatina, *acidul metilguanidino-acetic*, se găsește în mușchii tuturor vertebratelor, din care se extrage cu apă caldă. Creatina se obține sintetic din sarcosină și cianamidă, conform metodei generale de sinteză a derivaților de guanidină:

$$\underset{\text{Cianamidă}}{N{\equiv}C{-}NH_2} + \underset{\text{Sarcosină}}{HN(CH_3){-}CH_2{-}COOH} \longrightarrow \underset{\text{Creatină}}{HN{=}C(NH_2){-}N(CH_3){-}CH_2{-}COOH}$$

În mușchi, creatina este conținută ca *fosfocreatină (acid creatin-fosforic)*, foarte reactivă. Fosfocreatina joacă un rol esențial în contracția musculară, ca sursă de resturi de fosfat (v. amănunte la „Acidul adenosin-trifosforic").

În condiții biologice suferă o transformare lentă, trecînd în *creatinină*, prin pierderea unei molecule de acid fosforic:



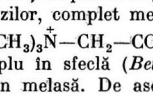
Fosfocreatină Creatinină

Creatinina este forma normală în care se elimină creatina din organismul mamiferelor. Cantitatea de creatinină eliminată zilnic de omul adult, prin urină, este constantă și cu atît mai mare cu cît musculatura sa este mai dezvoltată. În anumite cazuri patologice de atrofia musculaturii se elimină cantități mărite de creatinină. Creatina este deci sintetizată în alt loc decît în mușchi și este eliminată atunci cînd mușchii nu o pot utiliza. Prin folosire de amino-acizi marcați cu ^{15}N, s-a dovedit că sinteza creatinei are loc în rinichi, din glicocol și arginină, care furnizează restul de guanidină (tehnica feliilor de organe). Metilarea are loc în ficat, grupa metil fiind furnizată de metionină (transmetilare), după cum s-a dovedit prin tratarea acidului guanidino-acetic cu metionină, marcată cu deuteriu la grupa metil, în prezență de felii de ficat (du Vigneaud).

Betaine. Atît în animale cît și în plante se găsesc diferite betaine sau derivați cuaternari ai amino-acizilor, complet metilați la azot.

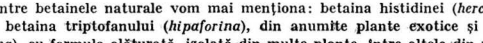
Betaina glicocolului, $(CH_3)_3\overset{+}{N}—CH_2—COO^-$, este mult răspîndită în plante, se găsește de exemplu în sfeclă (*Beta vulgaris*), acumulîndu-se în cursul fabricării zahărului în melasă. De asemenea se găsește în mușchii multor nevertebrate.

Printre betainele naturale vom mai menționa: betaina histidinei (*hercinina*), din unele ciuperci, betaina triptofanului (*hipaforina*), din anumite plante exotice și betaina prolinei (*stahidrina*), cu formula alăturată, izolată din multe plante, între altele din planta numită de popor vindecea sau iarbă de răni (*Betonica oficinalis*), din stînjenei și din *Stachys tuberifera*.



Stahidrină

Deosebită prin structura ei este *betaina acidului γ-aminobutiric*, izolată din carnea putrezită. Substanța aceasta provine probabil din betaina acidului glutamic, prin decarboxilare bacterială:



γ-*n*-Butiro-betaina este, ca și alte baze cuaternare de amoniu, o otravă puternică, producînd o paralizie a nervilor motori, întocmai ca alcaloidul *curara*, o substanță întrebuințată de indigenii din America de Sud pentru otrăvirea săgeților.

Derivaţi N-*acilaţi ai glicocolului* se găsesc de asemenea în natură. Unul dintre ei, *acidul glicocolic*, este compusul N-acilat al glicocolului cu acidul colic (v. acolo).

Acidul hipuric, benzoilglicocolul, $C_6H_5CO-NH-CH_2-COOH$ (p.t. 190°), a fost izolat întîi din urina calului (Liebig, 1829), dar el este produs de organismul tuturor mamiferelor.

Formarea acidului hipuric în organismul animal este importantă în legătură cu procesul de detoxicare a acizilor aromatici. Prin transformare în acid hipuric, acidul benzoic provenit din oxidarea fenilalaninei sau introdus accidental în organism devine inofensiv. În organismul păsărilor, detoxicarea acidului benzoic are loc prin combinare cu ornitină, cu care se formează *acid ornifurie* (N,N'-dibenzoilornitină):

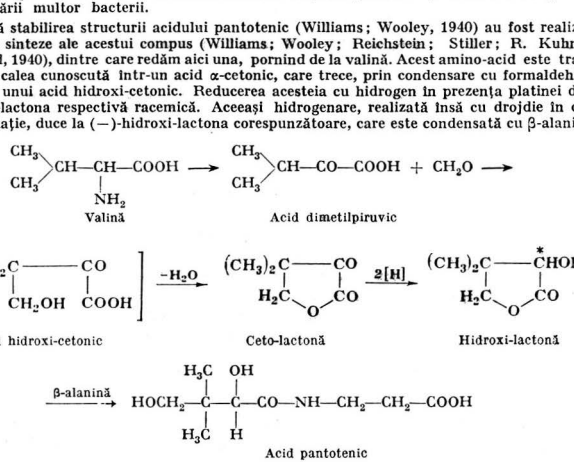
$$C_6H_5CONH-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NHOCC_6H_5)-COOH$$

L(+)-**Alanina,** *acidul α-aminopropionic*, CH_3-CHNH_2-COOH, o componentă normală a tuturor proteinelor, se formează din acid piruvic prin transaminare şi se transformă în acest acid prin transaminare şi desaminare stabilind astfel o legătură directă cu metabolismul hidraţilor de carbon (v. p. 382).

β-*Alanina, acidul* β-*aminopropionic*, $H_2N-CH_2-CH_2-COOH$, este singurul β-amino-acid întîlnit în natură, nu însă ca o componentă a proteinelor, ci a unui important biocatalizator.

Acidul pantotenic este o vitamină necesară creşterii păsărilor şi mamiferelor, precum şi dezvoltării multor bacterii.

După stabilirea structurii acidului pantotenic (Williams; Wooley, 1940) au fost realizate mai multe sinteze ale acestui compus (Williams; Wooley; Reichstein; Stiller; R. Kuhn şi T. Wieland, 1940), dintre care redăm aici una, pornind de la valină. Acest amino-acid este transformat pe calea cunoscută într-un acid α-cetonic, care trece, prin condensare cu formaldehidă, în lactona unui acid hidroxi-cetonic. Reducerea acesteia cu hidrogen în prezenţa platinei duce la hidroxi-lactona respectivă racemică. Aceeaşi hidrogenare, realizată însă cu drojdie în curs de fermentaţie, duce la (−)-hidroxi-lactona corespunzătoare, care este condensată cu β-alanină:



Acidul pantotenic este o componentă a *panteteinei*, care, la rîndul ei, intră în molecula coenzimei acetilării sau *coenzima A* (v. acolo). Panteteina a fost sintetizată din esterul metilic al acidului pantotenic și β-mercapto-etilamină (Snell și Wittle, 1950):

$$HOCH_2—C(CH_3)_2—CHOH—CO—NH—CH_2—CH_2—COOCH_3 + H_2N—CH_2—CH_2SH \longrightarrow$$

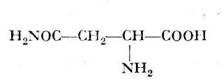
$$HOCH_2—C(CH_3)_2—CHOH—CO—NH—CH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—CH_2SH$$

Panteteină

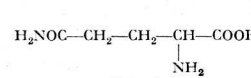
Panteteina este un factor de creștere, pentru bacterii, mult mai eficace decît acidul pantotenic. A fost identificată în lapte, în drojdie și în alte materiale de origină biologică. β-Mercapto-etilamina necesară sintezei biologice provine prin decarboxilare biologică din cisteină (așa cum β-alanina ia naștere, probabil, prin aceeași reacție, din acid asparagic).

Acidul asparagic și acidul glutamic (v. formulele p. 354) sînt componente mult răspîndite ale proteinelor. Acești amino-acizi dicarboxilici joacă un rol important în reacțiile de transaminare și transdesaminare, formîndu-se din sau transformîndu-se în acidul oxalilacetic, respectiv acidul α-cetoglutaric (v. mai sus) și stabilind astfel o legătură între metabolismul proteinelor și al hidraților de carbon.

Prin hidroliza enzimatică a proteinelor se obțin, alături de acidul asparagic și de acidul glutamic liberi, și monoamidele lor, *asparagina* și *glutamina*, în care este amidificat carboxilul cel mai depărtat de grupa NH_2. Acestea apar și libere, în plante, de exemplu în seva sparanghelului și a altor plante tinere:



Asparagină



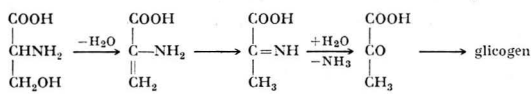
Glutamină

Asparagina și glutamina joacă rolul important de rezerve de grupe NH_2, pentru sintezele de amino-acizi (p. 383). Glutamina a fost identificată în cantități mari în multe țesuturi și în sînge. Ea este sintetizată în țesuturi, cînd acestea conțin amoniac în exces, și se hidrolizează mai tîrziu, cînd este necesar amoniacul pentru sinteze de amino-acizi. Hidroliza are loc sub acțiunea unei enzime, *glutaminaza*, care de asemenea a fost decelată în multe țesuturi. Prin acest mecanism, organismul animal, care nu poate depozita amino-acizi sau proteine, are posibilitatea să facă rezerve destul de mari de amoniac, într-o formă netoxică. Reacția (endoergică) de formare a glutaminei are loc cu participare de acid adenosin-trifosforic:

$$\text{acid glutamic} + NH_3 + ATP \longrightarrow \text{glutamină} + ADP + H_3PO_4$$

Serina, *acidul β-hidroxi-α-aminopropionic*, a fost izolată prima oară din produșii de hidroliză ai mătăsii. Serina este desaminată neoxidativ (anaerob)

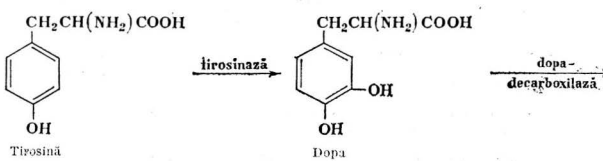
de o enzimă, *deaminaza serinei*, care se găsește în ficat și acționează probabil în modul următor, numai prima etapă a procesului fiind enzimatică:

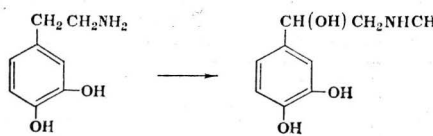


Tirosina, *acidul β-(p-hidroxifenil)-α-aminopropionic*, se întîlnește, împreună cu *fenilalanina* înrudită, în toate proteinele.

Din faptul că fenilalanina poate înlocui tirosina în alimentație s-a dedus că fenilalanina se transformă ireversibil în tirosină, în organismul animal. Tirosina este precursorul a doi hormoni importanți, adrenalina și tiroxina, a altor compuși aromatici din organismul animal, precum și a unor alcaloizi.

O cale posibilă a sintezei biologice a adrenalinei este următoarea. Sub acțiunea *tirosinazei*, tirosina este oxidată la *dihidroxi-fenilalanină* sau *dopa*. Acest compus trece sub acțiunea unei decarboxilaze specifice în *dopa-amină*, care este transformată în adrenalină:

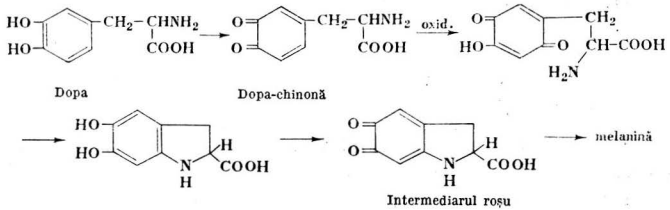




Grupa N-metil, a adrenalinei, provine de la metionină, căci prin introducere de metionină marcată cu ^{14}C la metil, în hrana unui animal, adrenalina produsă în glanda suprarenală este de asemenea marcată.

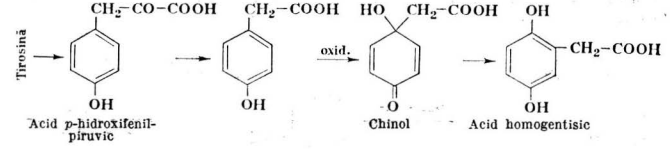
Tirosinaza catalizează de asemenea formarea *melaninei*, pigmentul negru-brun din pielea și părul animalelor. În cazurile de albinism, caracterizate prin lipsă de melanină, tirosinaza este absentă. Cerneala de culoare brună a sepiei și a caracatiței este o suspensie de melanină

fin divizată (complet insolubilă) în apă. Structura, probabil polimoleculară, a melaninei nu este cunoscută. Fazele inițiale ale procesului de oxidare sînt cu mare probabilitate următoarele:



Dopa — Dopa-chinonă — Intermediarul roșu

Metabolismul fenilalaninei și al tirosinei este supus uneori unor „erori congenitale" interesante prin chimismul lor. Astfel, o anumită formă de deficiență mintală (imbecilitas phenylpyruvica) se caracterizează prin eliminarea constantă de mici cantități de *acid fenilpiruvic* prin urină. O altă anomalie de acest gen, cunoscută sub numele de alcaptonurie, se manifestă prin apariția de *acid homogentisic* în urină. Acesta se formează din acidul *p*-hidroxifenil-piruvic (căci excreția de acid homogentisic crește cînd se administrează acest acid) și apoi suferă o transpoziție chinolică (vol. I):

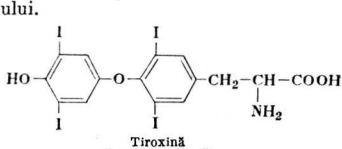


Acid *p*-hidroxifenil-piruvic — Chinol — Acid homogentisic

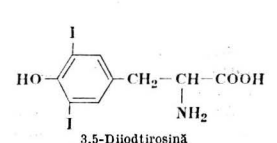
Acidul *p*-hidroxifenil-piruvic provine fie din tirosină, cum se indică mai sus, fie din acidul shikimic pe calea acidului prefenic (v. acolo).

Tiroxina este derivatul tetraiodurat al eterului *p*-hidroxifenilic al tirosinei (tironina). Se găsește, alături de *diiodtirosină*, în glanda tiroidă a vertebratelor, sub formă de proteine. L(—)-Tiroxina a fost obținută prin hidroliza alcalină a acestor proteine sau mai exact al țesutului integral al glandei (Kendall, 1919). Diiodtirosina și dibromtirosina au fost identificate și în proteinele de schelet ale mărgeanului gorgonia și a unor bureți marini.

Din glanda tiroidă de bovine a mai fost izolată *triiodtironina*, un compus analog tiroxinei conținînd un singur atom de iod în nucleul fenolic marginal. Acest compus posedă o acțiune fiziologică de patru ori mai puternică decît tiroxina. Este probabil că triiodtironina este în realitate forma activă a hormonului.

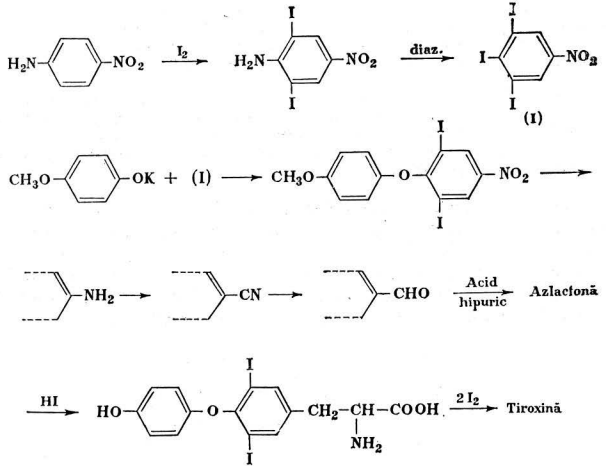


Tiroxină (Tetraiodtironină)

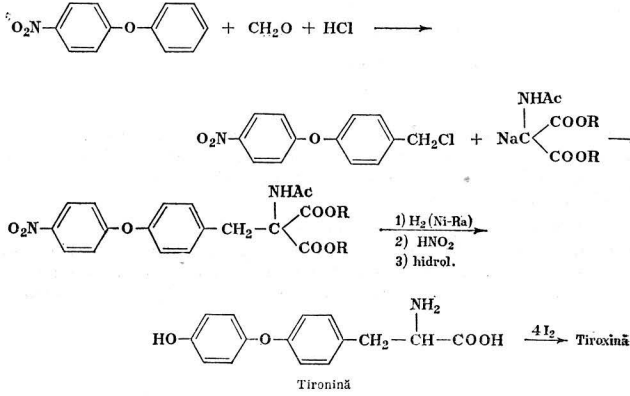


3,5-Diiodtirosină (Acid iodgorgoic)

Structura tiroxinei a fost confirmată prin sinteză de Harington (1926). Această sinteză decurge printr-o succesiune de reacții bine cunoscute, ușor de urmărit după formule:



O altă sinteză pornește de la *p*-nitrodifenil-eter, care se clorometilează și apoi se condensează cu ester acetamido-malonic, se reduce, se diazotează și se iodurează (Southwick, 1953):



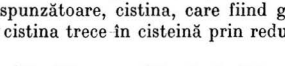
Tironină

Glanda tiroidă are proprietatea de a fixa iodul, care se găseşte în cantităţi foarte mici în alimente, sub forma amino-acizilor menţionaţi mai înainte. Glanda tiroidă conţine un sistem enzimatic capabil să oxideze ionii de iod la iod elementar, care reacţionează cu proteinele.

Tiroxina este un hormon regulator al asimilaţiei şi dezasimilaţiei. Lipsa iodului din alimentaţia copiilor duce la o slăbire a facultăţilor fizice şi intelectuale (cretinism) şi la o creştere patologică a glandei tiroide (guşă). Iodul face să dispară aceste simptome. Modul cel mai indicat pentru a administra iod populaţiei din regiunile sărace în iod, cum sînt unele regiuni muntoase, este aprovizionarea acestor regiuni cu sare de bucătărie conţinînd cantităţi infime de ioduri alcaline.

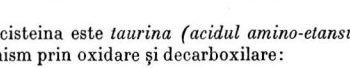
Lipsa patologică a tiroxinei la adult, datorită unei disfuncţiuni a glandei tiroide, produce o scădere a funcţiunilor psihice şi, între altele, o îmbolnăvire a pielii (myxoedem). Aceste simptome dispar prin administrare de tiroxină. Dimpotrivă, o producţie mărită patologic de hormon tiroidian are drept consecinţă o creştere a arderilor în organism, a temperaturii corpului şi a altor funcţiuni vitale (maladia lui Basedow).

Cisteina şi cistina. *Cistina* a fost descoperită de Wollaston, în 1810, în calcule urinare; în 1899 prezenţa ei a fost observată în produşii de hidroliză ai proteinelor. *Cisteina (acidul α-amino-β-tiopropionic)* este produsul ce ia naştere în mod normal la hidroliza proteinelor, dar ea se transformă oxidativ uşor în disulfura corespunzătoare, cistina, care fiind greu solubilă este uşor izolabilă. La rîndul ei cistina trece în cisteină prin reducere:



Cistetnă Cistină

Înrudită cu cisteina este *taurina (acidul amino-etansulfonic)*. Aceasta se formează în organism prin oxidare şi decarboxilare:

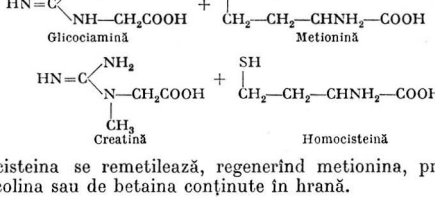


Cisteină Acid cisteinic Taurină

Taurina se găseşte în fierea multor vertebrate, legată amidic de acidul colic (v. acolo), ca *acid taurocolic*. De asemenea se găseşte liberă, în cantităţi neobişnuit de mari, în muşchii unor scoici şi viermi şi în cantităţi mult mai mici în muşchii vertebratelor.

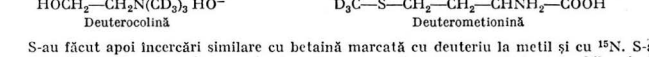
Metionina, *acidul γ-metiltio-α-aminobutiric*, $CH_3S—CH_2—CH_2—CHNH_2—COOH$, este un amino-acid cu răspîndire largă în proteine (p. 411). Metionina îndeplineşte în organismele vii funcţiunea importantă de agent de *transmetilare*, putînd ceda grupa metil unor acceptori potriviţi şi transformîndu-se,

prin aceasta, în *homocisteină*. Ca exemplu vom formula formarea biologică a creatinei, din acidul guanidino-acetic (glicociamină):



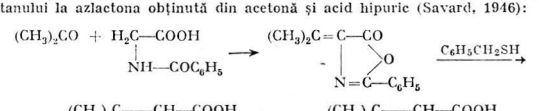
Homocisteina se remetilează, regenerînd metionina, prin grupe metil cedate de colina sau de betaina conținute în hrană.

Mecanismul metilării biologice a fost elucidat de du Vigneaud și elevii săi (1939) prin folosirea tehnicii moleculelor marcate izotopic. Aceşti cercetători au arătat că metionina (un amino-acid „esențial"; v. p. 380) poate fi înlocuită, în hrana animalelor, prin homocisteină, dacă este de față colină sau betaină (ultima acționează însă mai încet). S-a dedus de aici că se produce un transfer al unei grupe metil de la colină, respectiv betaină, la metionină. Aceasta s-a confirmat hrănindu-se animale (ținute la o dietă lipsită de colină și de metionină) cu deuterocolină și homocistină, precum și cu deuterometionină:



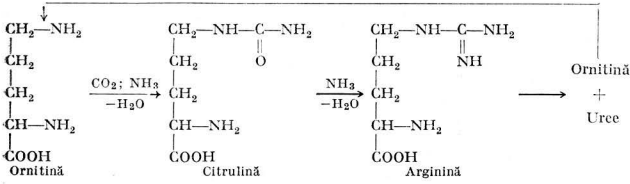
S-au făcut apoi încercări similare cu betaină marcată cu deuteriu la metil și cu ^{15}N. S-a putut astfel dovedi că organismul animal nu poate sintetiza grupe metil transferabile, și că acestea provin din compușii cuaternari conținuți în hrana vegetală, colina și betaina, transferul făcîndu-se prin intermediul sistemului homocisteină-metionină. Tot metionina furnizează grupa metil și pentru sinteza sarcosinei și a adrenalinei. Metilarea biologică este deci în realitate o transmetilare.

Penicilamina, β,β-*dimetilcisteina*, $(CH_3)_2C(SH)—CHNH_2—COOH$, este un produs de degradare important al penicilinei (v. acolo), din care se obține în forma izomerului D(+). A fost obținută prin mai multe metode, dintre care menționăm o sinteză bazată pe adiția benzilmercaptanului la azlactona obținută din acetonă și acid hipuric (Savard, 1946):

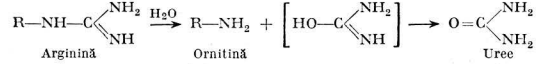


A mai fost obținută prin aplicarea sintezei Strecker, la α-benzilmercapto-izobutiraldehidă, $C_6H_5CH_2S—C(CH_3)_2—CHO$.

Ornitina și arginina. *Ornitina*, *acidul* α,δ-*diaminovalerianic*, nu este ca atare o componentă a proteinelor, ci intră în construcția acestora numai ca *arginină (acid* δ-*guanidino-*α-*aminovalerianic)*. La hidroliza proteinelor prin metode chimice se izolează însă ornitină, care provine secundar din arginină (v. schema p. 394).



Prin hidroliză bazică, arginina se transformă în ornitină și uree:

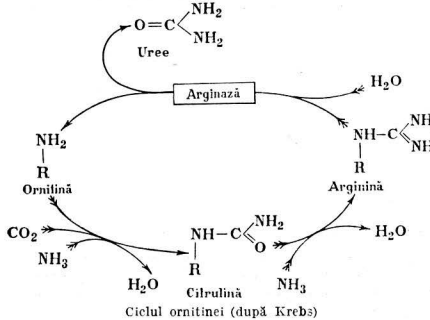


În ficatul mamiferelor se găsește o enzimă, *arginaza*, care catalizează hidroliza arginineі la ornitină și uree (Kossel; Dakin). Reacția aceasta constituie o etapă importantă din ciclul formării ureei (v. mai jos).

Mușchii nevertebratelor conțin un *acid arginin-fosforic (fosfoarginina)*, analog acidului creatin-fosforic și îndeplinind aceeași funcțiune ca acest acid în mușchii vertebratelor. (Despre acidul ornituric, v. p. 387.)

Procesul ciclic al sintezei ureei în organismele animale. Amoniacul provenit din desaminarea și transdesaminarea amino-acizilor proteinelor din hrană și a proteinelor proprii este toxic pentru organism. Numai unele animale acvatice elimină amoniacul ca atare; animalele terestre îl transformă, înainte de eliminare, în compuși netoxici și anume mamiferele, unele amfibii și reptile în uree, iar păsările în acid uric.

Mecanismul formării ureei, în organismul mamiferelor, a fost lămurit prin lucrările clasice ale lui Krebs. Procesul acesta are loc în ficat, după cum s-a dovedit, între altele, prin tehnica feliilor de ficat. Acestea transformă amoniacul cantitativ în uree. Ornitina catalizează puternic formarea ureei din amoniac (sau din unii amino-acizi care suferă simultan desaminare). Arginina are un efect similar. *Citrulina* (un amino-acid găsit liber în pepenele verde, *Citrullus vulgaris*) facilitează de asemenea acest proces. Așadar ornitina reacționează cu CO_2 și NH_3 dînd citrulina, care cu o nouă moleculă de NH_3 trece în arginină, iar aceasta suferă hidroliză, catalizată de arginază, dînd uree și regenerînd ornitina:

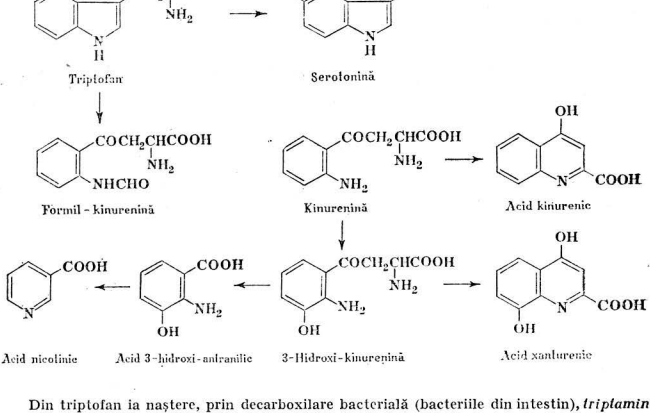


Ciclul ornitinei (după Krebs)

La transformarea ornitinei în citrulină și la transformarea citrulinei în arginină, intervin cite o moleculă de acid adenosin-trifosforic. Sinteza ureei, în organismul animal, este deci un proces consumator de energie.

Triptofanul, β-*indolilalanina* (descoperit de Hopkins și Cole, 1901), este un amino-acid esențial, ce intră în compoziția multor proteine naturale.

Pe lîngă aceasta, triptofanul este punctul de plecare pentru sinteza unor compuși de mare importanță fiziologică. Prin ruperea oxidativă a inelului, triptofanul trece în *kinurenină* (izolată prima oară din urina iepurelui; Y. Kotake, 1935), din care, printr-un șir de reacții enzimatice, se formează *acid nicotinic*. (Triptofanul poate deci înloui, în organism, această vitamină, cum a fost dovedit în cazul șobolanului.) Kinurenina este eliminată (prin urină) ca atare sau după transformare în *acizii kinurenic, xanturenic* sau 3-*hidroxiantranilic*. O altă cale majoră de metabolizare a triptofanului duce la *serotonină*, o substanță implicată în activitatea sistemului nervos central. (v. și p. 614).



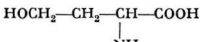
Din triptofan ia naștere, prin decarboxilare bacterială (bacteriile din intestin), *triptamina* (p. 384); degradarea bacterială mai avansată duce la *scatol*, la *indol* și, în sfîrșit, la *indoxil*. Indoxilul, produs în organismul animal, este detoxicat sub formă de ester cu acid sulfuric (p. 385 și 622).

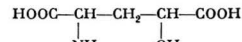
Amino-acizi naturali mai puțin răspîndiți. Grație perfecționării metodelor de izolare, în special a cromatografiei pe hîrtie, au fost descoperiți un număr mare de amino-acizi, ce nu sînt componente normale ale proteinelor, ci apar numai în anumite materiale vegetale și în unele microorganisme.

Acidul β-aminobutiric a fost identificat în urina multor oameni. *Acidul γ-aminobutiric* liber este relativ mult răspîndit în natură și a fost găsit și combinat sub forma unei proteine, în mazăre.

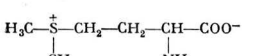
Printre amino-acizii dicarboxilici minori găsiți în natură se numără: *acidul γ-metilen-glutamic* și *γ-metilenglutamina*, izolați din alunele de pămînt (*Arachis hypogaea*). *Acidul γ-metil-glutamic*, precum și derivatul său hidroxilat în poziția γ au fost identificați în diferite specii de ferigi.

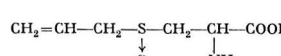
L-*Homoserina* este un precursor al metioninei în biosinteza acesteia în organismele vii. Este mult răspîndită în vegetale, de exemplu în mazăre. *Acidul γ-hidroxiglutamic* a fost obținut dintr-o proteină izolată din *Phlox decusata* și *Linaria vulgaris*.

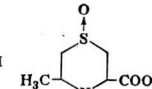

L-Homoserină


Acid γ-hidroxiglutamic

Metilsulfoniu-metionina apare în multe plante și este un agent de metilare biologică mai puternic decît metionina („metionină activă"):


Metilsulfoniu-metionină


Aliină

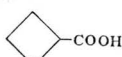

Cicloaliină

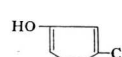
Aliina, componenta nemirositoare, conținînd sulf, a usturoiului *(Allium sativum)* poate fi izolată din acesta prin extragere cu metanol, la temperatură joasă. S-a putut astfel stabili că aliina este sulfoxidul S-alilcisteinei. La tăierea usturoiului se pune în libertate, sub acțiunea unei enzime, *alilnaza*, uleiul de usturoi, care își datorește mirosul caracteristic disulfurii de alil și alilmercaptanului, ce iau naștere din aliină (A. Stoll, 1948).

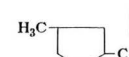
Din ceapă a fost izolată *cicloaliina*, cu formula de mai sus.

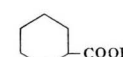
Acidul α,β-diaminopropionic se formează la hidroliza acidă a antibioticului *viomicina* (din *Streptomyces puniceum*), *acidul α,γ-diaminobutiric* se formează în mod similar din antibioticul *polimixina*, iar *β-lisina*, un izomer al lisinei obișnuite, a fost izolat din hidrolizatele mai multor antibiotice, ca *streptotricina*, *streptolina*, *viomicina* și altele.

Au fost de asemenea găsiți în natură diferiți α-amino-acizi heterociclici de exemplu: *acidul azetidin-2-carboxilic* în coada cocoșului *(Polygonatum officinale)* și în mărgăritărel *(Convallaria majalis)*, *oximinalina* la hidroliza *peclazei*, o enzimă din mucegaiurile obișnuite *(Penicillium, Aspergillus)*, *4-metilprolina* în mere, *acidul pipecolinic* (p. 699) în trifoi și în fasole verde etc.

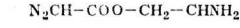

Acid azetidin-2-carboxilic

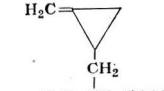

Oximinalină


4-Metilprolină


Acid pipecolinic

Structură neobișnuită au două antibiotice derivînd din amino-acizi simpli: *azaserina*, un diazo-derivat alifatic, izolată din culturile mai multor specii de streptomices și din *Lathyrus odorata*, și *cicloserina* din *Streptomices orchidaceus*, un derivat de dihidroizoxazol (v. p. 634).


Azaserină


Hipoglicină

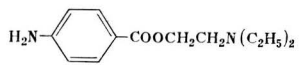
Structură neobișnuită are, de asemenea, *hipoglicina* (β-metilenciclopropil-L-alanina), izolată din *Blighia sapida*. Compusul acesta produce hipoglicemie și inhibă sinteza glicogenului și oxidarea acizilor grași înorganismul animal avînd, prin urmare, o acțiune analoagă hormonului insulina.

Amino-acizii menționați mai sus au, întocmai ca și amino-acizii din proteinele naturale, configurație L la atomul de carbon C_α. Cu atît mai surprinzător este faptul că la hidroliza mai multor antibiotice peptidice, produse de microorganisme *(Lactobacillus, Bacillus polymixa, B. aerosporus, B. brevis, B. subtilis* etc.) au fost izolați, pe lîngă amino-acizi normali, și amino-acizi din seria D, de ex. D-alanină, D-fenilalanină, D-valină, D-leucină, acid D-glutamic, acid D-asparagic și D-ornitină (v. mai departe).

Amino-acizi aromatici. *Acidul antranilic, acidul o-aminobenzoic*, p.t. 145°, se obține cel mai ușor din monoamida acidului ftalic, prin degradare Hofmann. Se formează și prin piroliza indigoului și a servit la o sinteză a acestuia (v. acolo). *Esterul metilic al acidului antranilic* este o componentă a uleiului de flori de iasomie, de portocal și de tuberoză. Preparat sintetic, servește în parfumerie. *Esterul metilic al acidului* N-*metilantranilic* este o componentă a uleiului de mandarine.

Acidul m-aminobenzoic, p.t. 173°, se prepară ușor prin nitrarea acidului benzoic și reducerea acidului *m*-nitrobenzoic obținut.

Acidul p-aminobenzoic, p.t. 187°, se prepară din *p*-nitrotoluen, prin oxidare la acid *p*-nitrobenzoic, urmată de reducere. De asemenea se poate obține prin oxidarea N-acetil-*p*-toluidinei, urmată de hidroliza grupei acetil. Esterul etilic al acidului *p*-aminobenzoic, *anestezina*, este un anestezic local, liposolubil. Un anestezic hidrosolubil de mare însemnătate practică și care a înlocuit, în mare măsură, alcaloidul natural cocaina, fiind mai puțin toxic decît acesta, este esterul acidului *p*-aminobenzoic cu dietilamino-etanolul; acesta este folosit (ca sare cu acidul clorhidric) sub numele de *novocaină* sau *procaină*:



Novocaină (baza liberă)

Acidul *p*-aminobenzoic este identic cu vitamina H′, necesară vieții microorganismelor (v. „Sulfanil-amide cu acțiune antimicrobiană"); este o componentă a *acidului folic* (v. acolo).

Peptide

Se numesc *peptide* combinațiile cu structură amidică rezultate din două sau mai multe molecule de amino-acizi, prin eliminare de apă, de exemplu:

Glicil-alanină Alanil-glicină

Se disting, întocmai ca în clasa hidraților de carbon, *dipeptide*, *tripeptide* etc. (numite și *oligopeptide*). Se consideră, în mod convențional, *polipeptide* compușii cu greutate moleculară mai mică de 10 000 și *proteine* cei cu greutate moleculară mai mare.

Numele de peptide se trage de la *peptone*, fragmente ce se formează la hidroliza parțială a proteinelor naturale, recunoscute mai tîrziu ca peptide. Cunoașterea peptidelor are importanță pentru stabilirea structurii proteinelor. De asemenea se găsesc în natură multe peptide de mare importanță fiziologică.

Sinteze de peptide. Primele sinteze de peptide au fost realizate de E. Fischer (1901—1905), în scopul confirmării structurii poliamidice propusă de el pentru acești compuși și pentru proteine. Peptidele sintetice au servit apoi ca modele simple pentru studiul conformației catenelor proteinelor (v. p. 422). În sfîrșit, obținerea prin sinteză a unor polipeptide identice celor existente în natură a condus la o mare dezvoltare a acestui domeniu, constituind în același timp una din cele mai spectaculoase realizări ale chimiei de sinteză.

Sinteza unei peptide începe, în principiu, prin acilarea grupei NH_2 a unui amino-acid, cu grupa COOH a altui amino-acid. La dipeptida rezultată se atașează, în același mod, un al treilea amino-acid și așa mai departe, construindu-se pas cu pas peptida cu numărul dorit de resturi de amino-acizi și în succesiunea urmărită. O asemenea sinteză ridică unele probleme, ca de exemplu: protejarea grupei NH_2 (care nu trebuie să ia parte la reacție) cu grupe protectoare a căror eliminare finală să nu distrugă și legătura peptidică; transformarea grupei COOH într-un derivat funcțional potrivit pentru acilare; evitarea reacțiilor prin care se produc racemizări ale amino-acizilor optic activi.

1. *Primele metode sintetice.* O sinteză posibilă constă în protejarea grupei amino, a unui amino-acid, prin acilare cu cloroformiat de etil, esterificare și condensare cu o moleculă de ester al unui amino-acid (Et = C_2H_5) (E. Fischer, 1901):

$$\text{EtOOC—Cl} + \text{H}_2\text{N—CHR—COOEt} \longrightarrow \text{EtOOC—NH—CHR—COOEt}$$

$$\text{EtOOC—NH—CHR—COOEt} + \text{H}_2\text{N—CHR'—COOEt} \longrightarrow$$

$$\text{EtOOC—NH—CHR—CO—NH—CHR'—COOEt}$$

La încercarea de a îndepărta grupa N-carbetoxil, prin hidroliză, se rupe însă, de obicei, și legătura peptidică, așa că nu se poate obține dipeptida.

O altă metodă veche constă în acilarea unui amino-acid cu clorura unui acid α-halogenat. Prin tratarea produsului obținut cu amoniac se obține o dipeptidă (E. Fischer, 1903):

$$\underset{\text{R}}{\text{ClCH—COCl}} + \underset{\text{R'}}{\text{H}_2\text{N—CH—COOH}} \longrightarrow \underset{\text{R}}{\text{ClCH—CO—NH—}}\underset{\text{R'}}{\text{CH—COOH}}$$

$$\xrightarrow{\text{NH}_3} \underset{\text{R}}{\text{H}_2\text{N—CH—CONH—}}\underset{\text{R'}}{\text{CH—COOH}}$$

Prin această metodă E. Fischer și elevii săi au sintetizat o polipeptidă compusă din 18 resturi de amino-acizi: leucil-triglicil-leucil-triglicil-leucil-octaglicil-glicina.

Metodele acestea clasice au aplicații restrînse, fiindcă nu pot fi preparate decît clorurile acide ale amino-acizilor simpli (de fapt se pot obține numai clorurile monoamino-acizilor monocarboxilici) și fiindcă acizii α-halogenați sau derivații lor folosiți în sinteze suferă ușor racemizare.

2. *Protejarea grupei* NH_2 *prin carbobenzoxilare* (M. Bergmann, L. Zervas, 1932) constă în acilarea amino-acidului cu cloroformiat de benzil (preparat din alcool benzilic și fosgen); produsul astfel obținut se transformă apoi în clorura acidă, în azidă sau în alt derivat capabil să reacționeze cu grupa NH_2 din esterul unui amino-acid. Noutatea rezidă în aceea că eliminarea grupei protectoare se poate face prin hidrogenare catalitică în prezență de paladiu (Cbz = $C_6H_5CH_2OCO$):

$$C_6H_5CH_2{-}O{-}COCl + H_2N{-}CHR{-}COOH \longrightarrow Cbz{-}NH{-}CHR{-}COOH$$

$$\xrightarrow{PCl_5} Cbz{-}NH{-}CHR{-}COCl + H_2N{-}CHR'{-}COOCH_3$$

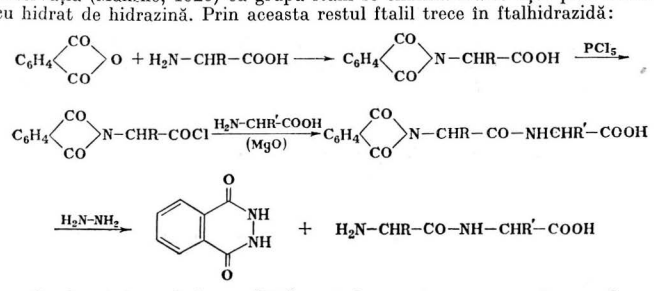
$$\xrightarrow{-HCl} Cbz{-}NH{-}CHR{-}CO{-}NH{-}CHR'{-}COOCH_3$$

$$\xrightarrow[\text{apoi hidrol.}]{H_2(Pd)} C_6H_5CH_3 + CO_2 + H_2N{-}CHR{-}CO{-}NH{-}CHR'{-}COOH$$

Protejarea grupei NH_2 permite, pe de o parte, obținerea clorurii acide, pe de altă parte împiedică reacția dintre clorura acidă și gruparea NH_2 din același amino-acid.

Cînd hidrogenarea catalitică nu este aplicabilă (de ex. otrăvirea catalizatorului în cazul tioamino-acizilor), eliminarea grupei carbobenzoxi se efectuează cu sodiu metalic în amoniac lichid. O hidroliză „menajată", des folosită, constă în tratarea cu o soluție de acid bromhidric în acid acetic (timp scurt de reacție și temperatură scăzută). Pe calea aceasta au fost preparate numeroase peptide optic active.

3. *Protejarea grupei* NH_2 *prin ftalilare* (Sheehan, 1949) se bazează pe observația (Manske, 1926) că grupa ftalil se elimină foarte ușor prin tratare cu hidrat de hidrazină. Prin aceasta restul ftalil trece în ftalhidrazidă:



Ca și metoda carbobenzoxilării, metoda aceasta nu provoacă racemizarea amino-acizilor.

4. „*Activarea*" *grupei COOH*. Grupa COOH a amino-acidului folosit ca agent de acilare se transformă într-un derivat funcțional (protejînd în prealabil grupa NH_2), capabil să reacționeze, în condiții cît mai blînde, cu grupa NH_2 a altui amino-acid.

Clorurile acide ale amino-acizilor care conțin și alte grupe funcționale în moleculă sînt greu de obținut. Utilizarea esterilor obișnuiți (metilic, etilic) este limitată de reactivitatea redusă a acestora. Se folosește mult esterul *p*-nitrofenilic, în care substituentul puternic atrăgător de electroni favorizează atacul nucleofil al grupei NH_2 (și deci formarea amidei). Reacția are loc chiar la temperatura camerei, iar *p*-nitrofenolul format poate fi ușor îndepărtat (M. Bodanszky și V. du Vigneaud, 1959):

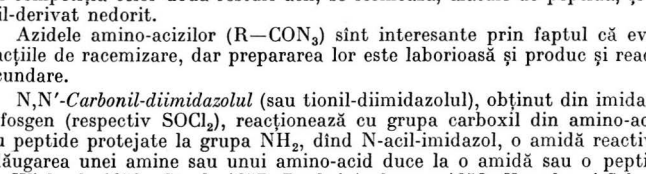
$$\text{Cbz—NH—CHR—COOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p + \text{H}_2\text{N—CHR'—COOEt} \longrightarrow$$
$$\text{Cbz—NH—CHR—CO—NH—CHR'—COOEt} + p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$$

Esterul *p*-nitrofenilic („ester activat") se poate obține prin tratarea amino-acidului (protejat) cu *p*-nitrofenol, în prezența diciclohexil-carbodiimidei (v. mai departe). Alte exemple de esteri activați sînt esterii tiofenilic ($-COSC_6H_5$) sau cianmetilic ($-COOCH_2CN$).

Anhidridele mixte au fost mult studiate. Pornind de la faptul că în multe sinteze biologice apar ca intermediari esteri ai acidului fosforic, au fost preparate, pe diferite căi, anhidride mixte ale amino-acizilor cu acid fosforic (Chantrenne, 1949; Sheehan, 1950). S-au folosit de asemenea anhidride mixte cu acid sulfuric (Kenner, 1951) sau chiar cu acizi organici (T. Wieland, 1950; J. R. Vaughan, 1954). Metoda aceasta nu este întotdeauna practică, deoarece, din competiția celor două resturi acil, se formează, alături de peptidă, și un acil-derivat nedorit.

Azidele amino-acizilor ($R—CON_3$) sînt interesante prin faptul că evită reacțiile de racemizare, dar prepararea lor este laborioasă și produc și reacții secundare.

N,N'-*Carbonil-diimidazolul* (sau tionil-diimidazolul), obținut din imidazol și fosgen (respectiv $SOCl_2$), reacționează cu grupa carboxil din amino-acizi sau peptide protejate la grupa NH_2, dînd N-acil-imidazol, o amidă reactivă. Adăugarea unei amine sau unui amino-acid duce la o amidă sau o peptidă (T. Wieland, 1953; Staab, 1957; Paul și Anderson, 1958; Kappler și Schwyzer, 1960):

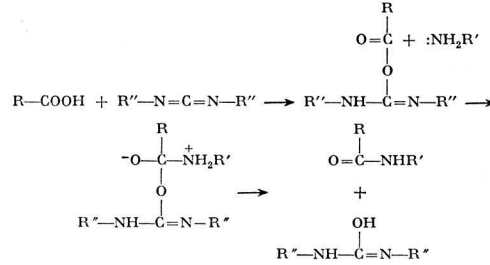


Se lucrează în tetrahidrofuran sau dimetilformamidă, la temperatura camerei. Metoda are aplicații sintetice generale: înlocuind aminele cu alcooli se obțin esteri.

5. *Sinteze de peptide prin carbodiimidă.* La tratarea unui acid carboxilic (amino-acid sau peptidă cu grupa NH_2 protejată; notat mai jos R—COOH) cu o amină primară (sau un amino-acid), în prezența diciclohexil-cianamidei simetrice (diciclohexilcarbodiimidă, DCC), se formează o amidă (sau peptidă) și diciclohexil-uree (Sheehan, 1955):

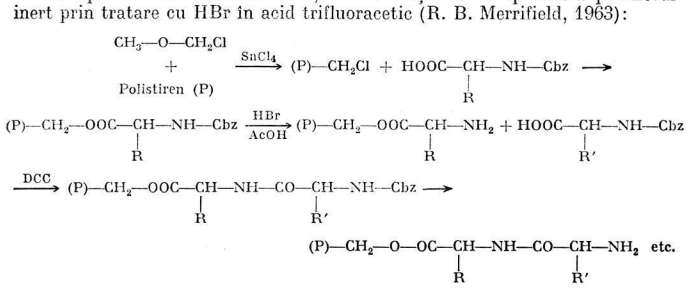
$$R—COOH + R'—NH_2 + C_6H_{11}—N=C=N—C_6H_{11} \longrightarrow R—CO—NHR' + C_6H_{11}—NH—CO—NH—C_6H_{11}$$

Intermediar are loc adiția carboxilului la carbodiimidă, urmată de atacul nucleofil al aminei asupra esterului format:



Activarea grupei carboxil și acilarea grupei NH_2 se fac într-o singură etapă, fără izolarea intermediarului activat.

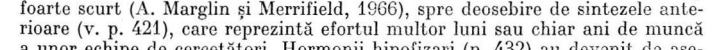
6. *Sinteza peptidelor în fază solidă.* O metodă ingenioasă constă în a lega de primul amino-acid al catenei polipeptidice, a cărei sinteză se urmărește, un polimer solid (P), de exemplu polistiren, clorometilat în prealabil (la inelul benzenic). Se continuă apoi lungirea catenei cu cîte un amino-acid, folosind de exemplu metoda carbodiimidei, iar la sfîrșit se îndepărtează polimerul inert prin tratare cu HBr în acid trifluoracetic (R. B. Merrifield, 1963):



Avantajul metodei constă în faptul că peptida intermediară atașată de polimer este insolubilă și poate fi ușor izolată prin simplă filtrare și spălare. Se evită izolarea și purificarea (operații foarte laborioase și cu randamente mici), după adăugarea fiecărui amino-acid, care intervin în metodele precedente.

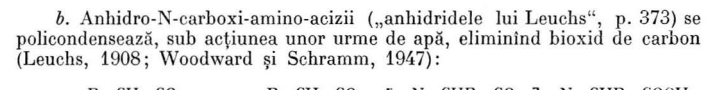
Pe această cale a fost sintetizată insulina (51 amino-acizi) într-un timp foarte scurt (A. Marglin și Merrifield, 1966), spre deosebire de sintezele anterioare (v. p. 421), care reprezintă efortul multor luni sau chiar ani de muncă a unor echipe de cercetători. Hormonii hipofizari (p. 432) au devenit de asemenea mai ușor accesibili prin această metodă.

7. *Sinteze de poliamino-acizi* (polipeptide formate dintr-un singur amino-acid). *a.* Esterii α-amino-acizilor suferă policondensare cînd sînt păstrați mai multă vreme, la temperatura camerei, transformîndu-se în polipeptide (alături de dicetopiperazine):

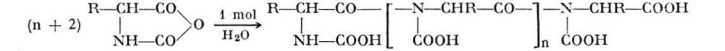


$$(n+2)\ H_2N{-}CHR{-}COOEt \longrightarrow H_2N{-}CHR{-}CO{-}(-NHCHRCO-)_n{-}NH{-}CHR{-}COOEt + (n+1)EtOH$$

b. Anhidro-N-carboxi-amino-acizii („anhidridele lui Leuchs", p. 373) se policondensează, sub acțiunea unor urme de apă, eliminînd bioxid de carbon (Leuchs, 1908; Woodward și Schramm, 1947):



$$(n+2)\ \begin{matrix} R{-}CH{-}CO \\ | \quad\quad O \\ NH{-}CO \end{matrix} \xrightarrow[H_2O]{1\ mol} R{-}CH(NH{-}COOH){-}CO{-}\left[-N(COOH){-}CHR{-}CO-\right]_n{-}N(COOH){-}CHR{-}COOH$$



$$\xrightarrow{-(n+2)CO_2} R{-}CHNH_2{-}CO{-}\left[-NH{-}CHR{-}CO-\right]_n{-}NH{-}CHR{-}COOH$$

Polipeptidele de acest fel, formate dintr-un singur amino-acid, ca poliglicina, au fost de mare folos în cercetările privind structurile complexe ale proteinelor.

Proprietăți. Cele mai multe peptide sînt ușor solubile în apă, chiar cele compuse din amino-acizi greu solubili; în alcool absolut, peptidele sînt insolubile. Cu acizii și cu bazele formează săruri solubile, întocmai ca amino-acizii.

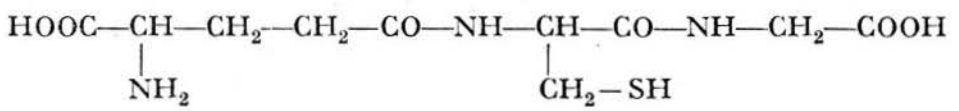
Peptidele arată unele proprietăți ale proteinelor. Cele compuse din mai mult de trei sau patru amino-acizi dau reacția biuretică. Unele dintre ele se precipită din soluție, prin adăugare de electroliți, și se redizolvă după îndepărtarea lor.

Peptidele se hidrolizează, prin încălzire cu acizi, întocmai ca proteinele, trecînd în amino-acizi. Deosebit de interesant este însă faptul că peptidele compuse din amino-acizii optic activi naturali pot fi hidrolizate și cu ajutorul enzimelor proteolitice (peptidaze). Proteinele au însă și proprietăți care lipsesc peptidelor, după cum se va arăta mai departe.

Peptide din proteine. Unele peptide apar ca produși intermediari la hidroliza proteinelor cu acizi sau cu enzime (E. Fischer și E. Abderhalden), de ex.: glicil-L-alanina, glicil-L-tirosina și L-alanil-glicina din fibroina mătăsii;

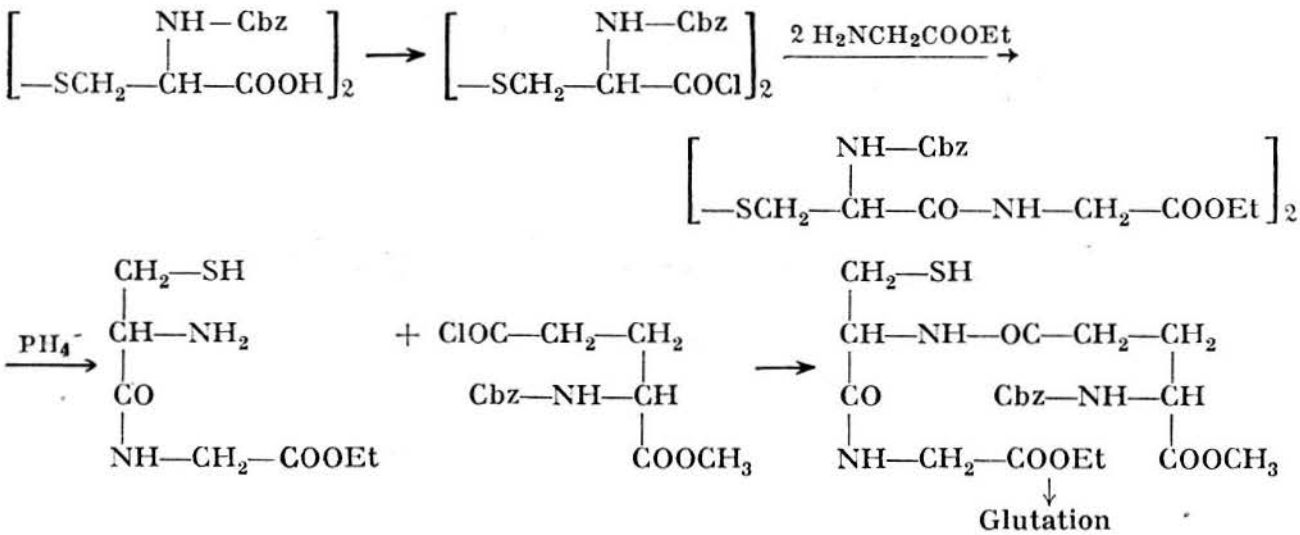
glicil-L-leucina și L-alanil-L-leucina din elastină, apoi L-prolil-L-fenilalanina din gliadină. Izolarea peptidelor de acest fel servește la stabilirea structurii proteinelor din care provin (v. un exemplu la insulină).

Peptide naturale. 1. *Glutationul*, *γ-glutamil-cisteinil-glicina*, este o tripeptidă mult răspîndită în toate țesuturile animale și vegetale și izolată întîi din drojdie (F. G. Hopkins, E. C. Kendall, 1930).



γ-Glutamil-cisteinil-glicină (Glutation)

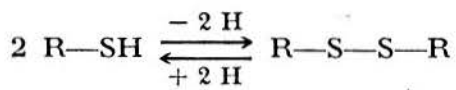
Din această formulă se vede că glutationul conține o legătură peptidică anormală. O sinteză a glutationului a fost efectuată pornindu-se de la N-carbobenzoxi-cistină, care a fost transformată în clorură acidă și condensată cu esterul glicocolului. Grupa carbobenzoxi a fost apoi eliminată prin reducere cu iodură de fosfoniu (hidrogenarea catalitică nefiind aplicabilă din cauza prezenței sulfului). Cisteinil-glicina astfel obținută a fost condensată cu clorura de γ-glutamil, protejată la grupele funcționale (Harington, 1935):



Cisteinil-glicină

Grupa carbobenzoxi se elimină ușor cu sodiu metalic în amoniac lichid (du Vigneaud, 1936).

Glutationul trece ușor prin oxidare într-o disulfură, care la rîndul ei poate fi redusă:

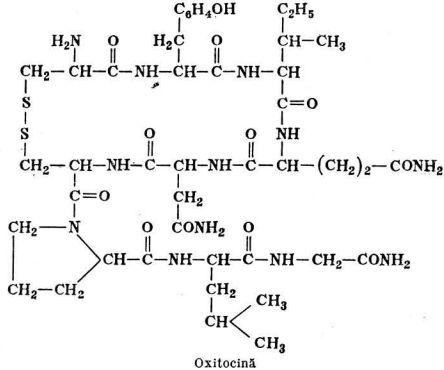


Datorită acestor reacții, glutationul joacă un rol în reacții de oxido-reducere din celule.

Se găsesc multe peptide în organismele vii. În extractul de drojdie a fost dovedită prezența a vreo 40 de peptide, iar din cristalinul ochiului de vițel au fost izolate două peptide, *acidul oftalmic* (γ-L-glutamil-L-α-aminobutiril-glicina) și *acidul noroftalmic* (γ-L-glutamil-L-alanil-glicina).

2. *Oxitocina și vasopresina.* Extractul obținut din lobul posterior al glandei hipofize produce contracția uterului și creșterea tensiunii arteriale prin inhibarea diurezei. Aceste două efecte fiziologice sînt produse de *oxitocină* și *vasopresină*, doi hormoni care au fost izolați în stare pură prin metoda extracției în contracurent după Craig (1949).

Greutatea moleculară a oxitocinei este 1007. Prin hidroliză se obține cîte un mol din următorii amino-acizi, toți din seria L: cistină, tirosină, izoleucină, glutamină, asparagină, prolină, leucină și glicocol. Oxitocina este o nonapeptidă (dacă se socotesc în locul cistinei două resturi de cisteină). Prin degradarea oxitocinei la peptide mai simple, s-a determinat modul de legare al acestor amino-acizi în moleculă: ei formează o catenă peptidică unică, avînd un rest de cisteină la o margine și un rest de glicocol la cealaltă. Grupele SH din cele două resturi de cisteină sînt unite într-o legătură S—S, ce se poate rupe (prin reducere) și reface (prin oxidare la aer), fără pierderea activității fiziologice. Cele trei grupe carboxil din moleculă sînt amidificate ca $CONH_2$ (H. Tuppy; du Vigneaud, 1955).



Oxitocină

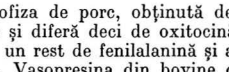
Oxitocina a fost sintetizată prin condensarea următoarelor două peptide, una protejată la grupa NH_2 marginală prin *p*-toluen-sulfonare, cealaltă la atomul de sulf al cisteinei prin benzilare (Bz = $C_6H_5CH_2$; Tos = *p*-$CH_3C_6H_4SO_2$):

Tos-NH-L-izoleucil-L-glutaminil-L-asparagină + BzS-L-cisteinil-L-prolil-L-leucil-L-glicinamidă

Heptapeptida, obținută după îndepărtarea grupei tosil, a fost apoi condensată cu N-carbobenzoxi-S-benzil-cisteinil-tirosină. Din produsul obținut, grupele protectoare (carbobenzoxi și benzil) au fost îndepărtate cu sodiu în amoniac lichid, obținîndu-se o nonapeptidă în care ciclizarea a fost realizată prin oxidarea celor două grupe SH cu aer. Aceasta a fost prima sinteză reali-

zată în laborator a unui compus cu structură proteică, fiziologic activ (du Vigneaud, 1954). Oxitocină sintetică, obținută prin metode similare celei de mai sus, se folosește actualmente în terapie, fiind mai ușor de obținut decît cea naturală.

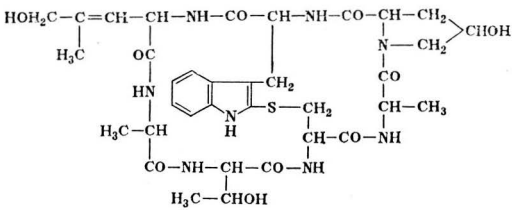
Vasopresina din hipofiza de porc, obținută de asemenea prin sinteză, are structura de mai jos și diferă deci de oxitocină prin înlocuirea restului de izoleucină din inel cu un rest de fenilalanină și a restului de leucină din catena laterală cu lisină. Vasopresina din bovine conține arginină în locul lisinei.



Vasopresină de porc

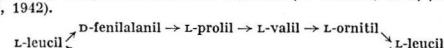
Despre hormonii hipofizari cu molecule mai mari, v. și p. 432. Un hormon polipeptidic, de mare importanță fiziologică, insulina, va fi descris în alt loc (p. 421 și 433).

3. *Ciclopeptide.* Numeroase bacterii produc antibiotice cu structura unor oligopeptide ciclice (grupa COOH de la o margine, amidificată cu grupa NH_2 de la cealaltă margine a moleculei). Printre acestea se numără: *gramicidinele* și *tirocidinele* (produse de *Bacillus brevis*), *polimixinele (B. polimixa), aerosporinele (B. aerosporus)* și *bacitracinele (B. licheniformis).*



Faloidină

Amanitina și *faloidina*, principiile toxice din ciuperca *Amanita phalloides*, sînt de asemenea ciclopeptide. Se redau aici structurile faloidinei (T. Wieland, 1955) și a gramicidinei S (G. F. Grauze, 1942).

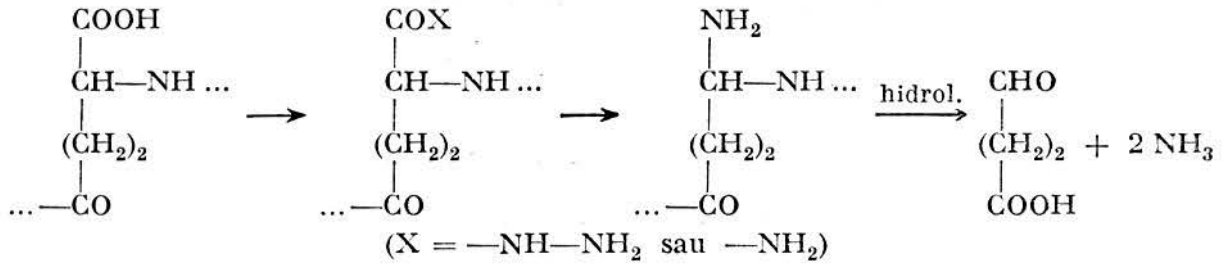


Gramicidină S

Molecula gramicidinei S este compusă din două jumătăți simetrice, ceea ce îndreptățește ipoteza că ea se formează prin împreunarea „cap la coadă" a două pentapeptide.

Caracteristic pentru toate antibioticele din această clasă este prezența în moleculă a cel puțin unui rest de D-amino-acid, cel mai frecvent D-fenilalanină. Bacitracina conține, în afară de acest D-amino-acid, și acidul D-asparagic, acidul D-glutamic și D-ornitina.

4. O *polipeptidă* produsă de *Bacillus anthracis* (gr. mol 45 000) și de bacteriile saprofite din grupa *Bacillus subtilis* (gr. mol. 6500), este responsabilă pentru marea virulență a acestor bacterii. Această polipeptidă puternic acidă dă prin hidroliză numai acid D-glutamic. Resturile de acid glutamic sînt unite prin legături anormale, γ-peptidice, după cum s-a stabilit prin transformarea esterului metilic al polipeptidei în hidrazidă, în azidă și degradarea Curtius a acesteia sau prin transformarea polipeptidei în amidă și degradare Hofmann (V. Bruckner; 1937—1955):



În aceste reacții se obține, ca unic produs, semialdehida succinică (dacă legătura ar fi α-peptidică, s-ar obține acidul α,γ-diaminobutiric).

Proteine

Se numesc *proteine* produșii naturali cu structură macromoleculară care se transformă prin hidroliză în α-amino-acizi. Proteinele sînt componente esențiale, alături de apă, săruri anorganice, lipide, hidrați de carbon, acizi nucleici, vitamine, enzime etc., ale materialelor lichide și gelificate din celule, în care se petrec interacțiunile chimice și fizice intense cuprinse sub denumirea de viață.

Proteinele se deosebesc de celelalte componente ale celulelor prin proprietăți unice, neîntîlnite în alte clase de combinații. De proteine depind multe funcțiuni importante ale organismelor vii. Sînt proteine unele substanțe cu puternică activitate biologică ale celulelor ca: *enzimele*, catalizatorii nenumăratelor reacții din organismele vii, *pigmenții respiratori*, mulți *hormoni* și *anticorpii*. Substanța contractilă din fibrele musculare, din cilii și din flagelele organismelor inferioare, care posedă proprietatea remarcabilă de a transforma energia chimică în energie mecanică, este de asemenea o proteină.

Proteinele care asigură aceste funcțiuni și altele se bucură de o proprietate neîntîlnită la alte combinații, *specificitatea*. Proteinele diferitelor specii animale și vegetale sînt tipice pentru aceste specii și se deosebesc de proteinele altor specii, în timp ce de exemplu amidonul, glicogenul și grăsimile nu diferă decît prea puțin de la o specie la alta. Uneori se observă deosebiri chiar între proteinele indivizilor aceleiași specii. În consecință, numărul proteinelor ce se întîlnesc în natură este extrem de mare.

Se disting pe bază de solubilitate două clase de proteine, *proteine insolubile* și *proteine solubile*. Cele dintîi, numite *proteine fibroase* (*scleroproteine*), se găsesc în organismul animal în stare solidă și au funcțiunea de a conferi țesuturilor rezistență mecanică (proteine de schelet) sau protecție împotriva agenților exteriori. Vom menționa *keratina* din păr, unghii, copite, epidermă,

colagenul din piele, oase și tendoane, *miosina* din mușchi și *fibroina* din mătase. În vegetale nu se găsesc proteine fibroase; funcțiunea lor este îndeplinită în plante de celuloză. Proteinele fibroase se dizolvă numai în acizi și baze concentrate, la cald (una dintre ele, colagenul, chiar în apă la fierbere), dar această dizolvare este însoțită de o degradare a macromoleculelor; din soluțiile obținute nu se mai regenerează proteina inițială.

Proteinele solubile sau *globulare* apar în celule în stare dizolvată sau sub formă de geluri hidratate. *Albuminele* sînt solubile în apă și în soluții diluate de electroliți (acizi, baze și săruri); *globulinele* sînt solubile numai în soluții de electroliți. Din categoria aceasta fac parte toate proteinele cu proprietăți fiziologice specifice: *proteinele din serul sanguin*, *enzimele*, *hormonii proteici*, *anticorpii* și *toxinele*.

O categorie importantă de proteine sînt *proteidele* sau *proteinele conjugate*, combinații ale unei proteine cu o componentă neproteică.

Izolare și purificare. Proteinele insolubile pot fi ușor separate de compușii care le însoțesc în organismele animale, grăsimi, hidrați de carbon sau proteine solubile, așa că izolarea lor nu prezintă dificultăți. Din cauza insolubilității lor ele nu pot fi însă purificate prin procedeele descrise mai departe, care toate recurg la dizolvare. De aceea este uneori greu de stabilit dacă proteinele insolubile sînt compuși unitari sau amestecuri de mai multe proteine asemănătoare.

Proteinele solubile suferă ușor la încălzire, sau sub acțiunea acizilor, a bazelor, a dizolvanților organici și a altor compuși chimici, o transformare numită *denaturare* (p. 426), prin care se pierde de obicei activitatea biologică specifică. Aceasta trebuie evitată în cursul operațiilor de izolare și purificare.

Proteina se extrage, de obicei, din materialele biologice în care se găsește, cu o soluție salină, mai rar cu dizolvanți organici ca glicerină sau acetonă, diluate cu apă. Soluțiile acestea conțin și substanțe neproteice; îndepărtarea acestora se face cu ajutorul *dializei* prin membrane permeabile pentru aceste substanțe, dar impermeabile pentru proteine (de obicei saci de celofan, conținînd soluția de proteină, suspendați în apă curentă sau distilată). Proteinele insolubile în apă distilată se precipită la sfîrșitul dializei. Îndepărtarea ionilor străini, în această operație, poate fi accelerată prin suprapunerea unei electrolize, într-un dispozitiv special *(electrodializă)*.

Metoda obișnuită pentru obținerea proteinelor din soluțiile purificate prin dializă constă în precipitare cu săruri neutre, sulfat de amoniu sau sulfat de sodiu, în stare solidă sau în soluție saturată (după ce mai întîi se aduce *pH*-ul soluției la punctul izoelectric al proteinei). După un alt procedeu, precipitarea proteinei se efectuează cu etanol.

În ultimul timp, pentru separarea amestecurilor de proteine se folosesc metode cromatografice (v. și p. 409). Ca material adsorbant se utilizează dextran sau celuloze modificate prin fixarea pe catena polizaharidică a unor resturi acide (carboximetil, $—CH_2—COOH$) sau bazice (dietilamino-etil, $(C_2H_5)_2N—CH_2—CH_2—$), care reţin proteinele cu caracter bazic, respectiv acid. Pentru separarea proteinelor de diferite greutăţi moleculare se folosesc site moleculare obţinute prin tratarea dextranului cu epiclorhidrină.

Dacă se lasă să se evapore încet soluția unei proteine, conținînd un electrolit într-o concentrație inițială insuficientă pentru precipitarea ei, se obține, în multe cazuri, proteina în stare *cristalizată*. Se pot utiliza și alte mijloace pentru a precipita proteina din soluție, cel mai bine prin adăugare de etanol sau de acetonă.

Obținerea unei proteine în stare cristalizată nu dovedește neapărat omogenitatea ei. S-a dovedit, prin metoda electroforezei, că unele proteine (de ex. albumina din ou, albumina din ser, toxina din semințele de ricin), deși formează cristale unitare, sînt amestecuri de două sau mai multe proteine mult asemănătoare. Acest fapt complică firește mult studiul proteinelor.

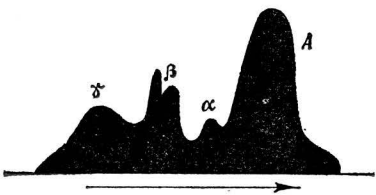


Fig. 22. Diagramă de electroforeză a serului sanguin.

O mare importanță pentru stabilirea purității unei proteine a dobîndit, în timpul din urmă, *electroforeza*. Proteinele, ca și amino-acizii (v. acolo), migrează spre anod în soluție bazică și spre catod în soluție acidă. Viteza cu care are loc migrarea unei proteine depinde de numărul mai mare sau mai mic de sarcini pozitive, în raport cu numărul sarcinilor negative din macromoleculă, precum și forma acesteia; în consecință, viteza de migrare, la un anumit *pH*, este o proprietate caracteristică a fiecărei proteine. După metoda lui A. Tiselius (1937), soluția proteinei se introduce în partea inferioară a unui tub în formă de U și peste ea se toarnă, în ambele brațe ale tubului, o soluție tampon, în care se cufundă electrozii. Migrarea proteinei se observă prin diferența de indice de refracție ce se produce la suprafața dintre soluția proteinei și soluția tampon și ea se poate înregistra pe plăci fotografice. Pe diagrama de electroforeză astfel obținută, fiecare componentă dă naștere unui vîrf, suprafața de sub fiecare vîrf fiind o măsură pentru concentrația componentei respective. Figura 22 reprezintă diagrama de electroforeză a serului sanguin la *pH* 7,35, unde toate proteinele sînt conținute ca anioni și migrează, în consecință, spre anod (în sensul săgeții). Albumina (A), cu *pH* 4,6, migrează mai repede decît cele trei globuline (α, β și γ) ale căror puncte izoelectrice sînt situate între *pH* 5 și 6.

Metoda electroforezei se utilizează și preparativ pentru a separa fracțiuni pure de proteine, firește în aparate de dimensiuni mai mari.

Un alt criteriu pentru stabilirea omogenității proteinelor se bazează pe *metoda ultracentrifugării*, care de asemenea a fost utilizată și preparativ.

Compoziția proteinelor. *a.* Analiza elementară nu contribuie decît puțin la caracterizarea proteinelor, fiindcă deosebirile de compoziție între proteine sînt mici. Toate proteinele conțin elementele: C, H, O, N și S; în unele proteine se mai găsesc, în cantități mici: P, Fe, Cu, I, Cl și Br. Conținutul procentual al elementelor principale este: C 50—52%, H 6,8—7,7%, S 0,5—2,0% și N 15—18% în cele mai multe proteine însă 16—17%.

b. Prin *hidroliză*, proteinele se transformă în amino-acizi. Cunoașterea amino-acizilor care compun o proteină este prima operație în cercetările de structură. Hidroliza proteinelor se poate efectua cu acizi, cu baze sau cu enzime.

Hidroliza acidă se efectuează prin fierbere îndelungată (12—48 ore) cu acid clorhidric de 20% sau mai bine cu acid formic conținînd HCl (2 ore). Majoritatea amino-acizilor rezistă la acest tratament, numai triptofanul este

transformat într-o masă amorfă, neagră, numită humină. Hidroliza cu hidroxizi alcalini sau cu hidroxid de bariu are loc într-un timp mai scurt, iar triptofanul este menajat. Unii amino-acizi suferă însă racemizare, alții sînt desaminați; arginina este transformată în ornitină și uree, iar cisteina și cistina sînt descompuse.

c. Prin hidroliză se obține un amestec care poate să conțină pînă la circa 20 α-amino-acizi (v. lista lor p. 354). Se formează de asemenea amoniac prin hidroliza grupelor $CONH_2$ ale asparaginei și glutaminei.

Separarea cantitativă a amino-acizilor. Cel mai vechi procedeu, după Emil Fischer (1901), constă în esterificarea amino-acizilor cu metanol și distilarea fracționată a esterilor. Rezultatele sînt departe de a fi cantitative căci, în cel mai bun caz, amino-acizii dozați nu însumează decît 60—70% din azotul total conținut în proteină.

În timpul din urmă au fost găsite metode exacte pentru separarea amino-acizilor, printre care metoda cromatografică este deosebit de practică.

Metoda cromatografică. Metoda cromatografică obișnuită, descoperită de botanistul rus M. Tvet (1906), utilizează, după cum se știe, coloane de pulberi adsorbante (cărbune activ, oxid de aluminiu etc. în tuburi de sticlă); prin acestea se scurge încet soluția substanțelor a căror separare se urmărește. Diferitele substanțe se adsorb în regiuni distincte ale coloanei. Aceste regiuni pot fi încă și mai mult distanțate prin spălarea coloanei cu un alt dizolvant („*developarea cromatogramei*"). Se desorb („se elucează") apoi succesiv substanțele adsorbite, prin tratare cu dizolvanți potriviți.

O dezvoltare remarcabilă a metodei cromatografice constă în folosirea ca material adsorbant a unor *schimbători de ioni* cationici, cum sînt rășinile de polistiren sulfonat (Dowex 50) și altele. Eluarea se efectuează cu soluții tampon cu *pH* crescînd progresiv. Se obține astfel o curbă continuă în care ficare amino-acid apare ca un vîrf (fig. 23). Pentru o analiză sînt necesare 3—6 mg proteină, metoda fiind practic cantitativă (S. Moore și W. Stein, 1951). Se utilizează și aparate automate pentru efectuarea acestei analize.

Metoda *cromatografiei de repartiție* (Martin și Synge, 1941) folosește în locul adsorbantului o pulbere inertă (silice precipitată sau amidon) care servește numai ca suport pentru o fază lichidă, în cazul de față apă, în care este dizolvat amestecul de amino-acizi. Prin coloană curge un alt lichid nemiscibil sau parțial miscibil cu primul. Amino-acizii din amestec sînt extrași cu viteze diferite de acest dizolvant și astfel separați unii de alții. Conținutul în amino-acizi în diferitele fracțiuni ale soluției se determină cu ninhidrină. Pe calea aceasta au putut fi determinați 99% în greutate din amino-acizii rezultați la hidroliza albuminei din ser de bou, din lactoglobulină și din alte proteine, ca suport servind o coloană de amidon și ca eluant un amestec de *n*-butanol și acid clorhidric (Moore și Stein, 1949). Analiza se poate efectua cu 2 mg de proteină.

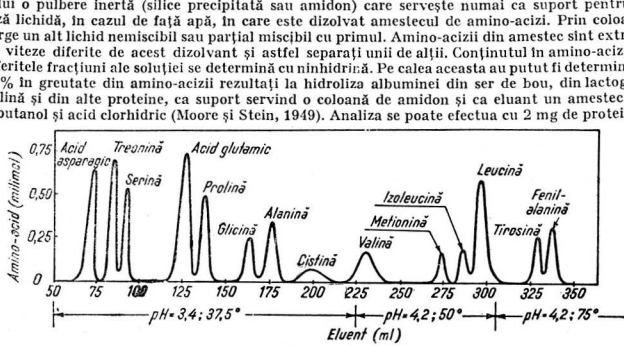


Fig. 23. Diagrama separării cromatografice a amino-acizilor rezultați din hidroliza unei proteine, pe o rășină schimbătoare de cationi.

Într-o variantă mult utilizată a acestei metode, *cromatografia pe hîrtie*, se folosește drept suport o foaie de hîrtie de filtru. Soluția apoasă de amino-acizi se depune într-un colț al hîrtiei și apoi se lasă să curgă prin hîrtie un dizolvant organic saturat cu apă. Se realizează astfel o separare a amino-acizilor (cromatogramă monodimensională), care se desăvîrșește uscînd hîrtia și lăsînd să curgă prin ea un al doilea dizolvant, în direcție perpendiculară față de cel dintîi (cromatogramă bidimensională; v. fig. 24). Amino-acizii separați apar sub formă de pete, la tratarea hîrtiei cu ninhidrină. Determinarea lor cantitativă se face prin măsurarea spectrofotometrică a intensității colorației acestor pete. Pentru o analiză sînt suficiente 0,2—0,4 mg proteină.

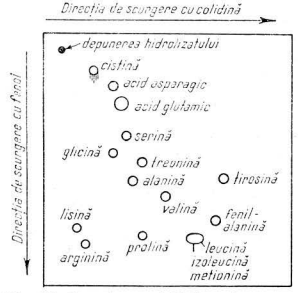


Fig. 24. Cromatogramă bidimensională a unui amestec de amino-acizi obținut prin hidroliza linei. Prima curgere colidină; a doua curgere fenol.

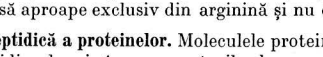
Pentru determinarea amino-acizilor în hidrolizate de proteine se utilizează *spectrofotometria în infraroșu*, fiecare amino-acid, precum și α-cloracizii obținuți din amino-acizi cu clorură de nitrozil, avînd spectre în infraroșu caracteristice.

Recent au fost construite aparate bazate pe separarea cromatografică a amino-acizilor și dozarea spectrofotometrică a acestora. Aparatele funcționează automat, iar rezultatele sînt înregistrate grafic (precizie 1—2%).

d. Rezultate analitice. Metodele moderne descrise mai sus permit să se dozeze aproape cantitativ (peste 99%) amino-acizii rezultați la hidroliza unei proteine. Rezultatele acestor analize se exprimă fie în procente (grame din fiecare amino-acid la 100 g proteină), fie în moli de amino-acizi obținuți din 10^5 g proteină.

Examinînd rezultatele analitice (v. tabela 15) se constată că proteinele se deosebesc de alți compuși macromoleculari naturali, de exemplu de celuloză sau amidon, prin marele număr de unități diferite ce intră în compoziția macromoleculelor (20 de amino-acizi, față de o singură monozaharidă, glucoza). Afară de aceasta proteinele conțin diferiții amino-acizi în proporții definite. Unele proteine conțin proporții mari din anumiți amino-acizi, de ex. *colagenul* este bogat în glicocol, prolină și hidroxiprolină, *keratina* în cisteină și hidroxiacizi; *gliadina*, din grîu, în acid glutamic, iar *salmina*, o proteină din sperma peștilor, este compusă aproape exclusiv din arginină și nu conține grupe acide.

Structura polipeptidică a proteinelor. Moleculele proteinelor sînt construite din catene polipeptidice lungi, în care resturile de α-amino-acizi sînt unite între ele prin legături amidice, CO—NH (F. Hofmeister; E. Fischer, 1902):



Numeroase fapte experimentale dovedesc această structură. *a.* Determinîndu-se analitic cantitativ produșii hidrolizei unei proteine (indiferent de metoda întrebuințată: hidroliză acidă, bazică sau enzimatică), se constată că simultan cu o grupă COOH pusă în libertate, apare totdeauna și o grupă NH_2 (sau NH, în cazul prolinei și a hidroxiprolinei).

Tabela 15

Conținutul proteinelor în amino-acizi

(moli de amino-acizi la 10^5 grame proteină)

	Albumină ser (bou)	β-Lactoglobulină	γ-Globulină ser (om)	Miosină	Aldolază	Insulină	α-Cazeină	Hemoglobină (cal)	Zeină	Colagen	Keratină (lînă)	Fibroină (mătase)
Glicocol	24	19	56	25	75	61	38	75	—	350	76	584
Alanină	70	80		73	96	33	42	83	118	106	46	297
Valină	50	48	83	22	63	84	54	70	30	29	41	37
Leucină [1]	94	118	71	119	88	125	60	118	171	42	86	19
Izoleucină [1]	20	45	21		60		49	0				
Prolină	41	45	70	16	50	25	71	34	91	132	59	9
Fenilalanină	40	23	28	26	14	48	28	48	36	25	23	9
Serină	40	38	109	37	63	55	60	54	67	33	98	147
Treonină	49	41	70	41	60	27	41	37	29	20	54	12
Tirosină	28	20	37	19	29	68	45	16	29	8	26	73
Hidroxiprolină	0	—	—	—	—	—	—	—	—	107	—	—
Triptofan	3	10	14	4	11	—	8	8	1	0	9	—
Cisteină [1]	54	28	6	12	—	5	4	4	7	0	99	0
Cistină (1/2) [1]			20		8	92		5		0		0
Metionină	5	22	7	23	8	—	17	7	16	5	5	17
Acid asparagic	82	87	66	67	73	50	64	80	35	47	48	—
Acid glutamic	104	120	80	150	78	137	153	56	182	77	96	—
Arginină	34	17	28	40	36	20	25	21	10	51	59	4
Histidină	26	11	16	11	27	34	19	56	8	5	4	0
Lisină	88	86	55	70	58	18	61	58	0	31	18	2
Hidroxilisină	0	—	—	—	—	—	—	—	—	8	—	—
Amoniac	62	77	79	85	65	126	—	66	211	47	81	—
NH_2 liber	148	114	100	121	121	72	105	135	18	87	81	6
COOH liber	124	130	67	132	86	61	116	70	6	77	64	0
Nr. total de amino-acizi	852	798	837	755	897	882	839	834	830	1076	859	1210
% din N total cuprins în analiză	99,1	93,4	99,6	87,8	100	99	101,8	95,3	94,2	99,8	—	—

[1] La unele proteine, perechile de amino-acizi leucina și izoleucina, precum și cisteina și cistina, nefiind determinate separat, s-a înregistrat în tabelă o singură valoare reprezentînd suma lor.

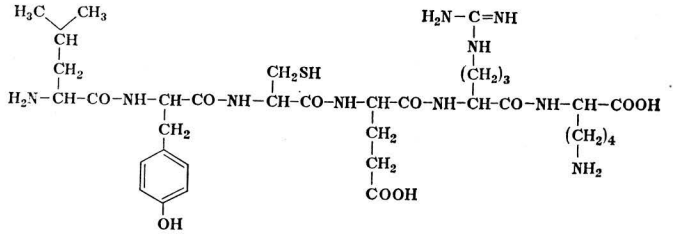
b. Hidroliza parțială a proteinelor, cu acizi sau cu baze în condiții blînde sau enzimatic, duce la fragmente (numite înainte *albumoze* și *peptone*) care sînt amestecuri de peptide. Multe dintre aceste peptide au fost identificate (p. 402).

c. Polipeptidele sintetice, compuse din amino-acizi din seria sterică L, sînt scindabile prin enzime. Acestea acționează, după cum se știe, stereospecific. Toate enzimele proteolitice, găsite pînă acum în organismele vii, hidrolizează specific numai legăturile peptidice între amino-acizi din seria L.

d. În afară de legătura peptidică CO—NH (și de legătura disulfurică S—S ; v. mai departe) nu s-au putut descoperi nici un alt tip de legături covalente între resturi de amino-acizi, în moleculele proteinelor.

e. Polipeptidele macromoleculare dau spectre de raze X de același tip ca proteinele naturale.

Catenele polipeptidice sînt deci construite din unități CH—CO—NH, legate cap la cap și se deosebesc numai prin catenele laterale, R, de exemplu:



Aceste resturi R pot fi nepolare (de ex. leucina din formula de mai sus), polare (tirosina), acide (acidul glutamic) sau bazice (arginina, lisina).

Grupele COOH, din catenele laterale aparținînd resturilor de acid asparagic și de acid glutamic, apar în proteinele naturale, în parte libere, în parte amidificate, ca grupe $CONH_2$. Din aceste grupe provine amoniacul ce ia naștere în hidroliza acidă și bazică (v. tabela 15), alături de acizii asparagic și glutamic liberi. În cursul hidrolizei enzimatice grupele $CONH_2$ nu sînt atacate așa că se formează asparagină și glutamină. Grupa NH_2 din catena laterală a resturilor de ornitină nu apare liberă în proteine, ci numai sub formă de arginină (v. formula de mai sus). Ornitina care se obține la hidroliza proteinelor este prin urmare un produs artificial. Grupa NH_2 din catena laterală a resturilor de lisină este însă liberă în proteine.

După cum se vede, o catenă polipeptidică mai posedă, în afară de cele două grupe NH_2 și COOH marginale, un număr de grupe acide și bazice aparținînd resturilor laterale de amino-acizi. Grupele NH_2 se pot doza prin metoda van Slyke, iar grupele COOH prin titrare electrometrică.

Proteinele ca amfioni. Proteinele sînt, ca și amino-acizii, *amfioni*, însă ele au spre deosebire de aceștia caracter macromolecular. Ca și în cazul amino-acizilor, *punctul izoelectric* este o constantă caracteristică a fiecărei

proteine. Punctele izoelectrice ale celor mai multe dintre proteine se găsesc în regiunea slab acidă (pH_i 4,6—5,3); unele proteine sînt acide (de ex. pepsina pH_i 2,8), altele, bogate în diamino-acizi, sînt bazice (globina, pH_i 8,1; clupeina, pH_i 12,2). Punctul izoelectric este deci determinat de raportul dintre numărul grupelor acide și bazice din moleculă.

Ca și amino-acizii, proteinele pot neutraliza atît acizi cît și baze și au deci proprietăți de *tampon*. Ele contribuie, în această calitate, la menținerea unui *pH* constant în lichidele din organism. În mediu acid proteinele se dizolvă sub formă de cationi, iar în mediu bazic sub formă de anioni. Aceasta explică migrarea proteinei spre catod, în soluție acidă și spre anod, în soluție bazică, în cursul electroforezei. (Despre utilizarea electroforezei pentru a stabili omogenitatea proteinelor s-a vorbit mai sus.)

Din cauza caracterului lor puternic polar, proteinele sînt insolubile în dizolvanții organici. În apă, solubilitatea este minimă la punctul izoelectric și ea crește atît în regiunea acidă cît și în cea bazică. Cantități minime de electroliți neutri măresc de asemenea solubilitatea proteinelor (v. globulinele), probabil prin formarea de perechi de ioni cu proteine. Solubilitatea în apă a proteinelor se datorește solvatării grupelor cu sarcină ionică, COO^- și NH_3^+. Solvatarea (hidratarea) grupelor polare explică marile cantități de apă (30—60% din greutatea lor) conținute în proteinele pure, chiar cristalizate. Proteinele fibrilare, cum este gelatina, suferă o puternică imbibiție înainte de dizolvare și formează la răcire *geluri* elastice tipice (piftii).

Precipitarea reversibilă a proteinelor din soluție, cu soluții concentrate de electroliți, *salificarea*, se datorește tendinței puternice a ionilor electrolitului de a se hidrata, apa necesară pentru aceasta fiind cedată de proteină, care nemaidispunînd de suficient dizolvant se precipită; proteina precipitată se redizolvă însă dacă se îndepărtează electrolitul (de ex. prin dializă).

Insolubilitatea în apă a proteinelor fibroase se datorește legăturilor transversale dintre macromolecule.

Hidroliza enzimatică a proteinelor. Organismul animal asimilează numai amino-acizi liberi, nu și proteine sau peptide. În cursul digestiei se produce o hidroliză totală a proteinelor pînă la amino-acizi. Această hidroliză este efectuată cu ajutorul *enzimelor proteolitice (protezelor)* din sucurile tubului digestiv.

Enzimele proteolitice hidrolizează numai legături peptidice între α-amino-acizi din seria L. Legătura peptidică între stereoizomeri nenaturali, cum este de exemplu aceea din glicil-D-leucina (sintetică) nu este hidrolizată. Acilarea sau alchilarea grupelor NH din catena polipeptidică oprește acțiunea enzimelor; de ex. glicil-sarcosina, $H_2NCH_2CO—N(CH_3)CH_2COOH$, nu poate fi hidrolizată enzimatic.

Hidroliza completă a unei proteine pînă la amino-acizi nu poate fi efectuată de o singură enzimă, ci pentru aceasta este necesară colaborarea mai multor enzime. Se disting două grupe mari de enzime: *proteinazele*, cuprinzînd *pepsina*, *tripsina* și *chimotripsina*, care hidrolizează proteinele native din hrană pînă la peptide mari și *peptidazele*, cuprinzînd *carboxipeptidaze*, *aminopeptidaze* și *dipeptidaze*, care hidrolizează peptidele pînă la amino-acizi.

Clasificarea în proteinaze și peptidaze este justificată din punct de vedere fiziologic, nu însă din punct de vedere chimic. Cercetarea exactă a specificității enzimelor proteolitice a arătat de exemplu că pepsina și tripsina (proteinaze) nu hidrolizează numai proteinele native, cum se credea înainte, ci și peptide mici, dacă acestea conțin anumiți amino-acizi. Specificitatea diferitelor enzime a putut fi stabilită (în urma izolării lor în stare pură) prin studiul acțiunii lor asupra unui mare număr de peptide sintetice. În urma acestor cercetări (efectuate în mare parte de Max Bergmann și școala sa, după 1932) s-a ajuns la concluzia că toate enzimele proteolitice sînt de fapt niște peptidaze. De aceea s-a propus o împărțire a enzimelor proteolitice în *endopeptidaze* (corespunzînd proteinazelor), care rup legături peptidice centrale și dau naștere la peptide mai mici, și *exopeptidaze* (corespunzînd peptidazelor), care rup legături peptidice de la marginea catenei și dau naștere la amino-acizi.

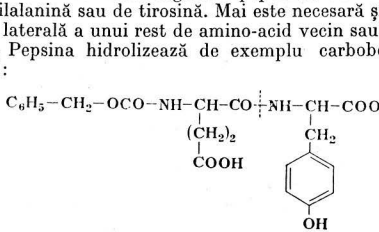
Pepsina este secretată de mucoasa stomacului într-o formă inactivă, *pepsinogenul*. Ambele forme ale pepsinei au fost obținute în stare pură cristalizată și s-a constatat că ele sînt, la fel ca și celelalte enzime proteolitice, proteine simple. Pepsinogenul este transformat în pepsină sub influența mediului puternic acid din stomac. Pepsina o dată formată transformă noi cantități de pepsinogen în pepsină. Procesul acesta este deci autocatalitic. În cursul acestei activări, pepsinogenul (gr. mol. 42 500) suferă o rupere a moleculei, în pepsină (gr. mol. 34 500) și șase peptide, dintre care cea mai mare are greutatea moleculară 3100. Pepsina este activă numai în soluție puternic acidă (*pH* optim 1,5—2,0). În duoden și în intestin, unde reacția este slab bazică (*pH* 8), pepsina este complet inactivată și digestia este continuată de enzimele din sucul pancreatic și de amestecul de enzime (numit înainte *erepsină*) secretat de mucoasa intestinului.

Cele trei enzime din sucul pancreatic, *tripsina*, *chimotripsina* și *carboxipeptidaza*, sînt produse, ca și pepsina, sub formă de proenzime inactive, numite *zimogene* (prin aceasta este împiedicată distrugerea țesuturilor prin propriile lor enzime).

Tripsinogenul este transformat, prin eliminarea unei hexapeptide, în tripsină (gr. mol. 23 800) de o substanță cu caracter de enzimă, *enterokinaza*, conținută în sucul intestinal. Tripsina o dată formată activează noi cantități de tripsinogen (autocatalitic). Chimotripsinogenul și forma precursoare a carboxipeptidazei, din sucul pancreatic, sînt activate de tripsină și deci numai în intestin, unde există tripsină. Tripsina, chimotripsina și cele două proenzime ale lor au fost obținute în stare pură cristalizată.

Enzimele produse de mucoasa intestinală nu necesită o activare enzimatică de tipul descris mai sus, în schimb ele au nevoie, pentru acțiunea lor catalitică, de prezența ionilor unor metale bivalente, cum sînt: Mn, Zn și Mg și chiar Co.

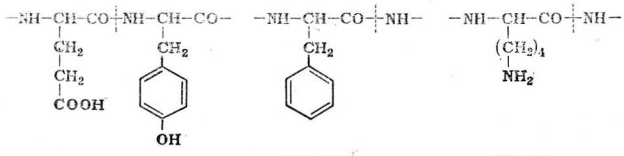
Rezultatul cel mai important al cercetărilor de mai sus este constatarea că *fiecare enzimă proteolitică hidrolizează preferențial anumite legături peptidice*. Astfel pepsina hidrolizează legătura peptidică de la grupa aminică a unui rest de fenilalanină sau de tirosină. Mai este necesară și o grupă carboxil liberă în catena laterală a unui rest de amino-acid vecin sau grupa SH a unui rest de cisteină. Pepsina hidrolizează de exemplu carbobenzoxi-L-glutamil-L-tirosina astfel:



Aceeași dipeptidă, neprotejată la grupa NH_2, nu este hidrolizată de pepsină. (Grupa NH_2 vecină inhibă acțiunea pepsinei.)

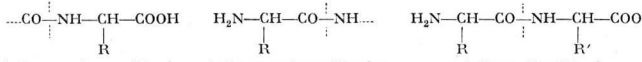
Chimotripsina rupe de asemenea numai legături peptidice ale fenilalaninei sau tirosinei, însă de la partea carboxilică. Acțiunea acestei enzime este inhibată de un carboxil vecin.

Tripsina hidrolizează legătura peptidică a lisinei și a argininei la marginea carboxilică și este inhibată de grupe α-amino, sau carboxil, vecine (în schema următoare grupele necesare pentru desfășurarea acțiunii enzimatice specifice sînt tipărite cu caractere grase):



Specificitatea endopeptidazelor (proteinazelor)

Carboxipeptidazele desprind cîte un rest de amino-acid de la marginea carboxilică a catenei polipeptidice, iar *aminopeptidazele* de la marginea aminică a catenei. Carboxipeptidazele necesită o grupă COOH și sînt inhibate de o grupă NH_2 vecină; aminopeptidazele dimpotrivă necesită o grupă NH_2 și sînt inhibate de o grupă COOH vecină. De aceea, aceste enzime nu pot ataca dipeptidele, care sînt hidrolizate de *dipeptidaze*:



Există mai multe aminopeptidaze, fiecare specifică pentru cîte un amino-acid. Astfel, *leucin-peptidaza* nu hidrolizează decît resturile de leucină, valină și alanină, iar *prolinaza* numai resturile de prolină și hidroxiprolină, de la marginea aminică a catenei peptidice; *prolidaza* hidrolizează resturi de prolină, iar *protaminaza* resturi de arginină, de la marginea carboxilică a catenei peptidice. De asemenea este probabil că există mai multe dipeptidaze, specifice pentru diferiți amino-acizi.

Enzime proteolitice din celule. În afară de enzimele proteolitice din secrețiile tubului digestiv al animalelor se găsesc asemenea enzime și în țesuturi. Vom menționa *papaina*, izolată din planta sud-americană *Carica papaya, ficina*, din smochin și *catepsina*, din țesuturile animale. Catepsina joacă un rol în autoliza *post mortem* a acestor țesuturi. Aceste enzime sînt probabil amestecuri complexe de proteinaze și peptidaze.

Greutățile moleculare ale proteinelor. Metodele utilizate pentru determinarea greutăților moleculare ale proteinelor sînt aceleași ca la alți compuși macromoleculari (vol. I), dar fireşte adaptate problemelor speciale din clasa proteinelor.

1. *Metoda presiunii osmotice.* Aplicarea metodei presiunii osmotice se loveşte de dificultatea că proteinele fiind amfioni sînt prezente în soluție acidă sub formă de cationi şi în soluție bazică sub formă de anioni. În soluție acidă mai sînt de față şi anioni anorganici (de ex. Cl^-), iar în soluție bazică cationi (de ex. Na^+). Acești ioni cu greutate mică pot difuza prin membranele impermeabile pentru macroionii proteinei, mărind presiunea osmotică de acea parte a membranei în care se află proteina (efect Donnan). Din cauza acestui fenomen, presiunea osmotică variază cu *pH*-ul, căci şi numărul grupelor acide sau bazice din proteină este dependent de *pH*, de exemplu, la o soluție de hemoglobină de 1,2%:

la *pH*:	5,4	6,5	7,2	10,2
presiunea osmotică este:	13,4	3,2	5,0	21,4 mm col. Hg

Presiunea osmotică este minimă la punctul izoelectric al proteinei (*pH* 6,9). Dificultățile acestea au fost eliminate făcîndu-se corecțiile necesare pentru efectul Donnan sau, mai simplu, folosind drept dizolvant o soluție salină concentrată, ce trece liber prin membrană, aşa încît presiunea osmotică măsurată este produsă numai de proteină. S-au obținut pe calea aceasta rezultate exacte (S. P. Soerensen, 1917; G. S. Adair, 1924).

2. *Metoda ultracentrifugării.* Ultracentrifuga a fost folosită pentru determinări de greutăți moleculare la proteine de către Th. Svedberg, începînd din anul 1924. Se ştie din lucrările clasice ale lui Jean Perrin, că greutatea particulelor foarte mari, din suspensiile mecanice cum sînt suspensiile de gumă mastix, poate fi determinată din viteza lor de sedimentare sub influența gravitației. Forța gravitației este prea slabă pentru a produce o sedimentare similară a macromoleculelor din soluțiile de proteine. Efectul acesta poate fi însă obținut prin înlocuirea gravitației cu forța centrifugă. Se utilizează centrifuge cu 60 000 rotații pe minut, în care se realizează cîmpuri centrifugale de 300 000 de ori mai puternice decît gravitația. Soluția de proteină este conținută într-o cuvetă cu ferestre de cuarț, introdusă în rotorul centrifugii. Sedimentarea proteinei se măsoară, în timpul rotației, observîndu-se prin metode optice (indice de refracție sau absorbția luminii) gradientul concentrației proteinei, în funcție de distanța de la axul de rotație.

Ultracentrifuga poate fi utilizată în două moduri diferite. *Metoda echilibrului de sedimentare* lucrează în cîmpuri gravitaționale de intensitate medie, ajungîndu-se la o stare de echilibru în care tendința moleculelor de a sedimenta este tocmai compensată de tendința lor de a difuza. Greutatea moleculară se află după formula:

$$M = \frac{2\,RT \ln C_2/C_1}{(1 - Vd)\,\omega^2(x_2^2 - x_1^2)}$$

în care C_1 şi C_2 sînt concentrațiile în două puncte situate la distanțele x_1 şi x_2 de axa de rotație, ω este viteza angulară, V — volumul specific parțial (adică volumul ocupat de 1 g de proteină dizolvată), iar d — densitatea soluției. Un inconvenient al metodei este durata lungă, uneori de cîteva zile, pînă ce se atinge echilibrul de sedimentare.

În cea de-a doua metodă, mai des aplicată, se măsoară *viteza de sedimentare* (dx/dt) şi din ea se calculează constanta de sedimentare s:

$$\frac{dx/dt}{\omega^2 x} = s = \frac{M(1 - Vd)}{f_s}$$

Mărimea s (numită 1 svedberg) este o măsură a greutății moleculare a particulei de proteină.

În această ecuație, mărimea f_s = forța de frecare pe mol, este necunoscută. Ea poate fi însă aflată determinîndu-se, printr-o măsurătoare independentă, constanta de difuziune D, căci:

$$D = \frac{RT}{f_s} \quad \text{de unde} \quad M = \frac{RTs}{D(1 - \bar{V}d)}$$

Metoda ultracentrifugării se sprijină pe baze termodinamic riguroase (ca și metoda presiunii osmotice, spre deosebire de exemplu de metoda empirică a viscozității); ea nu este influențată de natura dizolvantului; permite să se recunoască gradul de uniformitate a mărimii particulelor dizolvate; greutățile moleculare aflate nu sînt deci valori medii (ca la presiunea osmotică) ci reprezintă greutățile efective ale particulelor considerate; în general rezultatele nu sînt influențate de solvatarea particulelor.

3. ***Alte metode fizice.*** **O metodă bazată pe difuziunea luminii permite determinări exacte de greutăți moleculare ale proteinelor în soluție (Putzeys, 1935; Debye, 1944). Cu ajutorul spectrelor de raze X ale proteinelor globulare cristalizate se poate determina greutatea celulei elementare din cristal. Aceasta este compusă dintr-un număr întreg și mic de molecule de proteină, așa că metoda aceasta servește pentru a verifica rezultatele celorlalte metode. În sfîrșit, microscopul electronic poate de asemenea da indicații utile în cazul proteinelor cu molecule foarte mari.**

4. *Metoda chimică* pentru determinarea greutății moleculare (vol. I) se bazează pe ipoteza că molecula conține un singur atom de metal sau o singură moleculă dintr-un anumit aminoacid, ce poate fi dozat analitic. Astfel, hemoglobina tuturor vertebratelor conține 0,335% Fe; greutatea atomică a ferului fiind 55,85, un atom-gram de fer va fi conținut în:

$$\frac{55{,}85 \times 100}{0{,}335} = 16\,700 \text{ grame de proteină}$$

Această cifră reprezintă deci greutatea moleculară minimă posibilă a hemoglobinei. Greutatea moleculară determinată prin metode fizice este de circa 4 ori mai mare (v. tabela 16, p. 419). Aceasta poate să însemne, fie că molecula hemoglobinei este un agregat compus din patru unități cu greutate moleculară circa 17 000, fie că molecula hemoglobinei are efectiv greutatea 68 000 și conține patru atomi de fer. Vom vedea că prima alternativă este cea adevărată.

Forma particulelor de proteine în soluție poate fi determinată aproximativ din constanta de difuziune și forța de frecare cu ajutorul unei ecuații stabilite de Sutherland și Einstein. S-a găsit astfel că particulele proteinelor globulare solubile nu au forme riguros sferice, ci forma unor elipsoizi de revoluție sau unor cilindri, cu lungimi de 2—6 ori mai mari decît diametrul.

Metoda birefringenței la curgere. Dacă se lasă să curgă soluția unei proteine, între doi nicoli încrucișați, cîmpul rămîne întunecat, în cazul cînd moleculele proteinei au formă sferică și devine luminos dacă sînt filiforme. Fenomenul se datorește orientării paralele a macromoleculelor, cu axa fibrei în direcția curgerii; această orientare dă naștere fenomenului de birefringență, analog celui observat în cristalele anizotrope. Pentru observarea acestui efect se introduce soluția între doi cilindri de sticlă, dintre care unul se rotește antrenînd și lichidul. S-a găsit pe calea aceasta că miosina din mușchi, fibrinogenul din plasma sanguină și virusul mozaicului tutunului sînt compuse din molecule de formă mult alungită, în timp ce γ-globulina din ser are molecule de formă mai puțin alungită, iar β-globulina are molecule de formă mai apropiată de cea sferică.

Concluzii calitative, privitoare la forma moleculelor se pot trage și din *viscozitatea* soluțiilor proteinelor (o metodă folosită, la alți compuși macromoleculari, pentru determinări cantitative). Astfel soluțiile de gelatină au o viscozitate incomparabil mai mare decît soluțiile de albumină din ou sau de proteine din ser, semn evident pentru structura macromoleculară filiformă în primul caz și globulară, apropiată de cea sferică, în cel de-al doilea.

Determinările de greutăți moleculare ale proteinelor, în special cele inițiate de Svedberg prin metoda ultracentrifugării, au dus la unele concluzii fundamentale. În primul rînd s-a stabilit că proteinele naturale solubile (proteinele globulare) formează *soluții monodisperse*, adică soluții în care toate particulele dizolvate au aceeași mărime. Se știe că soluțiile altor compuși macromoleculari naturali, de exemplu soluțiile de celuloză, sînt *polidisperse*, adică sînt formate din macromolecule de mărimi diferite, așa cum ele iau naștere la ruperea macromoleculelor uriașe din celuloza nativă. Polidisperse sînt și soluțiile de *gelatină*, la a căror formare are de asemenea loc ruperea hidrolitică a macromoleculelor proteinei naturale, insolubile, *colagenul* (v. acolo), din care se obține gelatina prin încălzire cu apă.

Greutățile moleculare ale proteinelor variază în limite foarte largi, de la cîteva mii la cîteva milioane. Proteinele cu greutăți moleculare mai mari decît circa 100 000 sînt compuse din mai multe catene polipeptidice asociate, sub influența unor forțe de atracție intermoleculare (termenul „greutate moleculară" este în acest caz, firește, impropriu). Aceste agregate pot fi disociate prin diferite mijloace.

Astfel, la *hemocianine*, pigmenții respiratori ai melcilor și crustaceelor, determinările prin ultracentrifugare, efectuate ca de obicei la punctul izoelectric, indică greutăți moleculare enorme, de ordinul $3{,}3\times10^6$ sau $6{,}6\times10^6$. Variind *pH*-ul în anumite limite, greutățile moleculare scad la 1/2, 1/4, 1/8 și chiar 1/16 din valoarea inițială. Restabilind *pH*-ul inițial, greutatea moleculară revine la valoarea primitivă.

Chiar la proteine cu greutăți moleculare mult mai mici, cum este de exemplu *insulina*, s-au observat disocieri similare. Determinările cu ultracentrifuga indică greutăți moleculare de 48 000 sau 36 000. Spectrul de raze X al insulinei cristalizate confirmă ultima dintre aceste valori și totodată indică o simetrie trigonală a celulei elementare. Aceasta ar putea deci fi compusă din trei unități cu gr. mol. 12 000. Determinări cu ultracentrifuga în prezență de detergenți sau la *pH* scăzut duc la valoarea 12 000, în timp ce repartiția în contracurent, după metoda Craig, precum și studiul chimic au dovedit că cea mai joasă subunitate care mai păstrează proprietățile biologice ale insulinei are o greutate moleculară puțin sub 6000. Această valoare a fost confirmată de cercetarea prin metode chimice (v. mai departe).

Din aceste exemple rezultă că proteinele naturale sînt, în general, agregate complicate, care însă disociază ușor, sub influența acizilor, a detergenților etc., în agregate mai mici (subunități) sau în catene polipeptidice. În tabela 16 sînt redate cîteva greutăți moleculare ale cîtorva proteine și numărul de catene polipeptidice componente.

Tabela 16

Greutățile moleculare și catenele polipeptidice componente ale cîtorva proteine

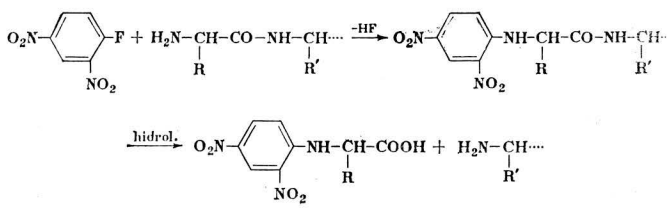
Proteina	Originea	Gr. mol.	Catene polipeptidice[1]	
			număr	gr. mol.
Chimotripsinogen A	Pancreas bovine	25 000	1	25 000
Hemoglobină	Diferite specii de mamifere	65 000—68 000	4	16 000—17 000
Enolază	Mușchi de iepure domestic	82 000	2	41 000
Hexokinază	Drojdie	96 000	4	24 000
Dehidrogenaza acidului lactic	Toate țesuturile animale	134 000	4	34 000
Aldolază	Mușchi de iepure domestic	142 000	6	23 500
γ-Globuline	Diferite specii	150 000	4	25 000 și 50 000
Fumarază	Mușchi; inimă de porc	194 000	4	48 500
Catalază	Ficat de bovine	248 000	4	65 000
Edestină	Sămînță de cînepă	300 000—360 000	6—7 subunități	23 000 și 27 000
Fosforilaza glicogenului	Mușchi de iepure domestic	500 000	4	135 000
Virus (tip II)	Poliomielită	5 500 000	cca. 130	27 000
Virus X	Boală a cartofului	35 000 000	cca. 650	52 000
Virusul mozaicului	Boală a tutunului	39 400 000	2 130	17 530

[1] Detalii cu privire la structura proteinelor din această tabelă și a altora v. și „Proteine mai importante", p. 429.

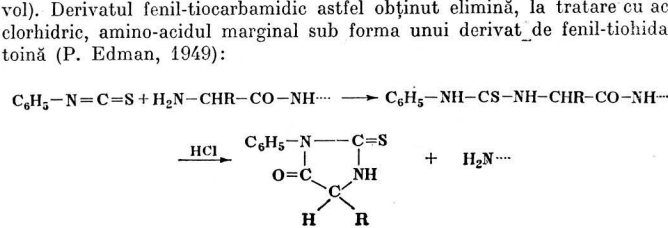
Succesiunea amino-acizilor în catenele polipeptidice. Determinările de greutăți moleculare au dus la concluzia că proteinele sînt compuse din catene polipeptidice, unite în agregate mai mari. Catenele polipeptidice ce iau naștere prin disocierea (denaturarea) acestor agregate sînt identice între ele. Cercetarea chimică a proteinelor a arătat că fiecare catenă polipeptidică a unei proteine este compusă dintr-un număr exact definit de resturi de

amino-acizi, iar aceştia sînt orînduiţi în catena polipeptidică într-o succesiune bine determinată. (Dacă cei aproximativ 20 amino-acizi obţinuţi prin hidroliză din proteinele naturale ar fi legaţi în catene polipeptidice la întîmplare, numărul de izomeri posibili ar fi imens.) S-au pus la punct diferite metode pentru determinarea succesiunii amino-acizilor în peptide şi proteine. Vom descrie sumar aceste metode.

1. *Determinarea grupelor marginale ale catenelor polipeptidice.* Pentru a identifica amino-acidul de la marginea NH_2 a unei peptide, aceasta se condensează cu 2,4-dinitro-fluorbenzen, un reactiv deosebit de eficace pentru acest scop. La hidroliza peptidei astfel modificate, amino-acizii marginali se obţin sub formă de derivaţi substituiţi la azot cu grupa dinitrofenil (F. Sanger, 1949):



2. *Detaşarea de resturi de amino-acizi de la marginea aminică a catenei polipeptidice* reuşeşte prin condensarea peptidei cu izotiocianat de fenil (senevol). Derivatul fenil-tiocarbamidic astfel obţinut elimină, la tratare cu acid clorhidric, amino-acidul marginal sub forma unui derivat de fenil-tiohidantoină (P. Edman, 1949):



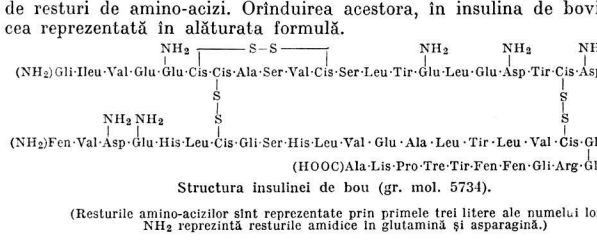
3. Hidroliza enzimatică este de mare folos pentru determinarea poziţiei amino-acizilor în catene polipeptidice. Pentru eliminarea amino-acizilor NH_2-terminali ai catenei se utilizează amino-peptidaze (v. mai sus), de exemplu leucin-aminopeptidaza, iar pentru detaşarea de amino-acizi de la marginea COOH-terminală a polipeptidei se utilizează carboxipeptidază sau hidrazină.

4. Cînd catena polipeptidică este foarte lungă, ea este întîi ruptă în peptide mai mici. Acestea sînt apoi separate prin cromatografie sau electroforează și cercetate fiecare separat. Hidroliza parțială a proteinei (sau peptidei) se realizează cu enzime proteolitice, de ex. cu tripsină. Aceasta rupe catena peptidică în dreptul resturilor de lisină și de arginină (v. mai sus) care devin grupe marginale. Se poate deduce mărimea catenei peptidice din conținutul proteinei inițiale în acești doi amino-acizi și din numărul fragmentelor obținute la hidroliză. Catenele polipeptidice pot fi rupte și cu BrCN, care desface legătura peptidică a metioninei (B. Witkop, 1961).

Prin aplicarea metodelor de mai sus a fost stabilită succesiunea aminoacizilor în mai multe proteine. Lucrările în acest sens progresează repede în prezent. Se redau aici cîteva din rezultatele obținute.

5. *Structura insulinei* (F. Sanger, 1952). Prin metoda condensării cu dinitro-fluorbenzen s-a stabilit existența a două catene polipeptidice, A și B, prima cu un rest de glicocol, a doua cu un rest de fenilalanină la marginea aminică.

Cele două catene A și B sînt unite prin punți S—S. Acestea pot fi rupte prin oxidare cu acid performic, care dă naștere la grupe SO_3H. Cele două peptide A și B au fost supuse unor degradări sistematice, cu diferite enzime proteolitice sau cu acizi, în peptide mai mici, ajungîndu-se la stabilirea succesiunii amino-acizilor din fiecare din ele. Catena A conține 21, iar catena B 30 de resturi de amino-acizi. Orînduirea acestora, în insulina de bovine, este cea reprezentată în alăturata formulă.



Structura insulinei de bou (gr. mol. 5734).

(Resturile amino-acizilor sînt reprezentate prin primele trei litere ale numelui lor; NH_2 reprezintă resturile amidice în glutamină și asparagină.)

Insulina altor specii animale diferă de aceea de bovine prin succesiunea a trei amino-acizi din ciclul mic. La insulina de porcine, succesiunea acestor amino-acizi este: Tre·Ser·Ileu, la insulina de oaie ea este: Ala·Gli·Val, iar la insulina de cal ea este: Tre·Gli·Ileu. În insulina umană amino-acizii din ciclul mic sînt aceiași ca în insulina de porcine (Tre·Ser·Ileu); ea se deosebește de aceasta din urmă prin ultimul amino-acid al catenei B, care este treonină în loc de alanină.

Insulina este prima proteină propriu-zisă care a fost obținută sintetic. Urmîndu-se calea arătată de du Vigneaud, cu ocazia sintezei hormonilor peptidici (p. 404), au fost sintetizate întîi catenele A și B, conținînd sulful sub formă de grupe SH ale unor resturi de cisteină. Combinarea oxidativă a catenelor A și B, adică formarea de grupe S—S, a dus la un produs care prezintă o activitate fiziologică similară cu a insulinei naturale, dar mai

slabă din cauza posibilităţilor multiple de combinare (Katsoyannis, 1963; Zahn, 1963; un colectiv din R. P. Chineză, 1965). O sinteză mai puţin laborioasă a fost menţionată la p. 401.

Ribonucleaza, enzima produsă de pancreas, care hidrolizează acidul ribonucleic, are o greutate moleculară de circa 15 000. Ea este compusă dintr-o singură catenă polipeptidică în care poziţiile celor 124 de amino-acizi au fost determinate (Moore şi Stein, 1960). La marginea aminică se află un rest de lisină, iar la cea carboxilică un rest de valină (Spackman, 1960; Hirs, 1960). Catena conţine opt jumătăţi de resturi de cistină, în poziţiile 26, 40, 58, 65, 72, 84, 95 şi 110, considerînd restul de lisină ca poziţia 1 a catenei. Există patru punţi intramoleculare —S—S—, anume între resturile 26—84, 40—95, 58—110 şi 65—72. Porţiunile mai lungi din catena polipeptidică sînt încolăcite ca elice α (Scheraga, 1960) (v. structura în cap. „Enzime şi reacţii enzimatice").

Chimotripsinogenul A de bovine (gr. mol. 25 000) este compus din 246 de resturi de amino-acizi, a căror succesiune a fost stabilită (Hartley, 1964).

A mai fost determinată succesiunea amino-acizilor în alte cîteva proteine, printre care: hemoglobina, mioglobina, citocromul *c*, lizozima şi proteina virusului care provoacă boala de mozaic a tutunului. Catenele polipeptidice ale altor cîteva proteine sînt în curs de studiu sau cunoscute numai parţial.

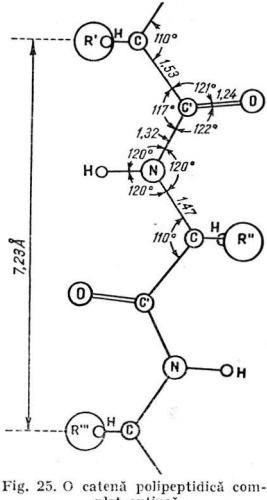


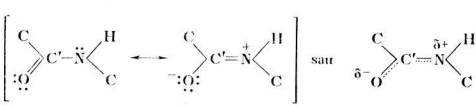
Fig. 25. O catenă polipeptidică complet extinsă.

Structurile proteinelor naturale. Cercetarea proteinelor cristalizate, cu raze X, a contribuit foarte mult la cunoaşterea structurii moleculelor lor. Se disting patru grade structurale sau niveluri de organizare, deosebindu-se prin complexitatea lor. Acestea au fost numite *structuri primare*, *secundare*, *terţiare* şi *cuaternare*. Desigur, pentru ultimele trei dintre ele în locul termenului de structură ar fi mai corect cel de conformaţie.

Structura primară a unei proteine este determinată prin numărul şi succesiunea specifică a amino-acizilor din catena polipeptidică. Mai sus au fost schiţate metodele chimice aplicate în acest scop şi au fost menţionate cîteva dintre polipeptidele şi proteinele ale căror structuri primare au fost stabilite.

Prin analiza cristalografică cu raze X au fost determinate distanţele interatomice la o serie de peptide sintetice mici. Pe baza acestor măsurători s-au calculat distanţele interatomice într-o catenă polipeptidică, în forma ei ideală cea mai extinsă posibilă şi plană (fig. 25) (Pauling şi Corey, 1951—1953).

Într-o asemenea catenă, perioada de identitate (distanța dintre două resturi de amino-acid) este de 7,23 Å. Distanța C—N, de 1,47 Å, are valoarea normală (este egală cu suma razelor covalente), în timp ce distanța C′—N, de 1,32 Å, este mai scurtă, iar distanța C′—O, de 1,24 Å, este mai lungă decît suma razelor covalente. Aceste abateri indică conjugare (rezonanță) în sensul indicat de formulele următoare:



Această conjugare (analoagă celei din amidele simple; vol. I) face ca atomii care constituie grupa peptidică să fie coplanari.

Prin atomul de hidrogen legat de azot se formează legături de hidrogen (N—H ··· O=C) intramoleculare (între două porțiuni ale aceleiași catene) sau intermoleculare (între catene diferite), care determină structurile secundare.

Structurile secundare ale unei proteine sînt determinate de aranjarea în spațiu a catenei polipeptidice și de legăturile care se stabilesc între catene. După cum s-a menționat, legăturile de hidrogen (între grupele NH și CO) joacă un rol esențial la acest nivel de organizare. Cercetările în acest domeniu au sugerat că macromolecula peptidică nu are forma extinsă (fig. 25), ci adoptă o formă răsucită (spiralată) sau încrețită (plisată).

Primele cunoștințe despre structurile secundare ale proteinelor au fost dobîndite prin cercetarea cu raze X a *keratinei*, proteina fibroasă din păr, lînă, pene, țepi de porc spinos etc. (lucrări începute de Astbury, 1933). Rezultatele și concluziile acestor cercetări s-au dovedit mai tîrziu aplicabile și la alte proteine.

Se cunosc două forme ale keratinei, mult deosebite prin spectrele lor de raze X. Spectrul α-keratinei este acela al firului de păr în stare normală. Ținut în apă caldă sau în alcalii slabe și apoi supus unei tracțiuni, firul suferă o alungire pînă la 100% și totodată spectrul se transformă în acela al β-keratinei. La încetarea tracțiunii firul revine la lungimea normală și reapare spectrul inițial. (Se mai cunoaște și o formă supracontractată, amorfă, a keratinei.)

β-*Keratina* este compusă din straturi formate din catene polipeptidice orientate paralel în același sens și unite prin legături de hidrogen (fig. 26.*a*). Fiecare catenă este legată astfel de cele două catene vecine, prin legături de hidrogen între grupele CO și NH ale lor. Perioada de identitate în sensul catenei polipeptidice este mai scurtă (6,6 Å) decît aceea din catena ideal extinsă (fig. 25), ceea ce dovedește o încrețire a catenelor. Grupele R ale amino-acizilor, toți cu configurație L, ies alternativ din planul ondulat al catenelor polipeptidice, de o parte și de alta a acestuia.

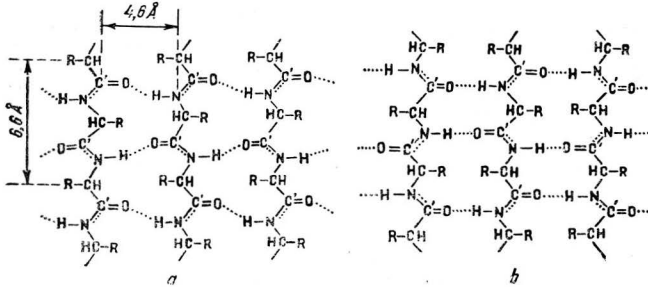
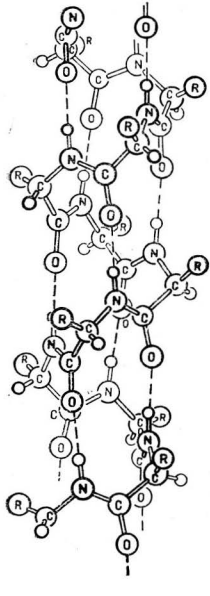


Fig. 26. *a.* Modelul unui strat încreţit al β-keratinei, după Pauling şi Corey (catene dispuse paralel). *b.* Structură secundară cu catenele dispuse antiparalel.



◀ Fig. 27. Elice α de dreapta (după Pauling şi Corey).

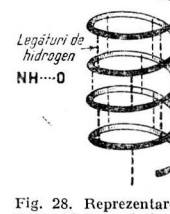


Fig. 28. Reprezentarea schematică a unei elice α.

Într-o structură secundară în care straturile ar fi formate din catene perfect extinse, orientate „antiparalel" (o catenă este întoarsă față de cea vecină cu capătul în direcție opusă) resturile R ale amino-acizilor (îndreptate de aceeași parte a planului) nu au loc, se împiedică reciproc (fig. 26.*b*). Numai poliglicina sintetică, care nu are resturi R, poate forma straturi similare acestui model.

Fibroina, proteina din mătasea naturală (v. și p. 434), formată din 46% glicocol și 38% alanină și serină (R = CH_3, CH_2OH), are o aranjare β apropiată de aceea a poliglicinei. Perioada de identitate este de 7,0 Å, ceea ce indică doar o ușoară încreștire a catenelor pentru a face loc resturilor R mici.

α-Keratina. După propunerea lui Pauling și Corey (1951), catena polipeptidică a α-keratinei este încolăcită în formă de elice, căreia i s-a dat numele de *elice α*. Dimensiunile modelului elicei α, rezultate din calcul, corespund celor determinate cu raze X (Perutz, 1951). Din cauza configurației L a aminoacizilor care o compun, elicea α are sensul unui șurub de dreapta, iar resturile R ale amino-acizilor sînt proeminente spre exterior. Elicea α are deci forma unei scări în spirală, în care fiecare rest de amino-acid corespunde unei trepte. Înălțimea unei trepte este de 1,5 Å, iar distanța dintre spire este de 5,4 Å. Într-o spiră intră 3,6 trepte, așa că după 18 trepte se întîlnește un rest de amino-acid exact în aceeași poziție, deci superpozabil, cu cel de la care s-a pornit. În acest model, grupa peptidică este plană din cauza rezonanței (v. mai sus), dar resturile de amino-acid sînt rotite unul față de altul așa încît să facă posibile legături de hidrogen intramoleculare, unind grupe NH și CO din spirele consecutive ale elicei (fig. 27 și 28). Aceste legături asigură soliditatea întregii construcții (1,5 kcal/legătură). Elicea α fiind cea mai stabilă dintre toate conformațiile posibile, o catenă polipeptidică destul de lungă adoptă spontan conformația elicei α.

Conformația elicei α, cea mai importantă structură secundară, se întîlnește într-un foarte mare număr de proteine și este implicată în construcțiile complicate ale structurilor terțiare și cuaternare.

În forma alungită a keratinei (v. mai sus) legăturile de hidrogen intramoleculare ale elicei α sînt în parte desfăcute și catenele sînt forțate să adopte o structură de tipul β, ca în β-keratină, prin formare de legături între catene.

Structuri terțiare. Structurile secundare (elicele α și straturile încrețite) sînt determinate, după cum s-a arătat mai sus, de legăturile de hidrogen dintre grupele CO și NH ale catenelor polipeptidice. Într-o elice α foarte lungă se pot stabili legături, slabe dar numeroase, și între grupele R, proeminente spre exterior, ale amino-acizilor. În principiu sînt posibile patru feluri de legături între grupe R aparținînd aceleiași catene polipeptidice (fig. 29), prin care se poate realiza o structură terțiară.

La adoptarea și menținerea unei anumite conformații terțiare contribuie uneori ioni metalici sau, în proteide, grupele prostetice.

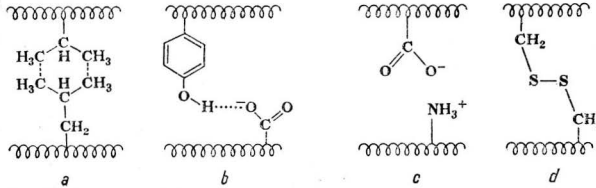


Fig. 29. Legături posibile între grupe R ale amino-acizilor făcînd parte din elice α; *a.* legături van der Waals între un rest de valină și unul de leucină; *b.* legături de hidrogen între grupa fenolică a unui rest de tirosină și carboxilul unui acid dicarboxilic; *c.* electrovalență între carboxilul unui acid dicarboxilic și grupa aminică a unui diamino-acid; *d.* legătură covalentă (singura legătură covalentă între amino-acizi găsită în proteine, în afară de legătura peptidică).

Un exemplu de structură terțiară este aceea a *mioglobinei* (p. 437), al cărei model, construit după datele analizei cristalografice cu raze X, este reprezentat în figura 30 (Kendrew, 1960). Prin această metodă s-a dovedit că cei 153 de amino-acizi care compun molecula sînt grupați într-o singură catenă polipeptidică. Aproximativ 70% din acești amino-acizi sînt grupați în opt segmente, fiecare dintre ele avînd configurația elicei α și conținînd între 7 și 20 amino-acizi. Porțiunile dintre aceste segmente reprezintă restul amino-acizilor. Aspectul general al unei structuri terțiare este cel reprezentat în figura 30.

Mai multe asemenea structuri terțiare sînt adesea asociate între ele formînd agregate mai complicate, numite *structuri cuaternare*. Forțele de atracție sînt aceleași ca în structurile terțiare (fig. 29), dar ele acționează în acest caz intermolecular, unind catene polipeptidice sau elice α diferite. Un exemplu de structură cuaternară este aceea a hemoglobinei, studiată prin analiză cristalografică cu raze X (Perutz, 1960) (v. p. 436).

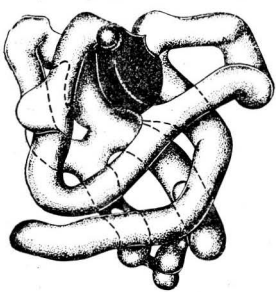


Fig. 30. Structura terțiară a mioglobinei. Discul negru reprezintă molecula de hem. (Reprezentare schematică, pe baza analizei cristalografice Fourier, cu raze X, după Kendrew.)

Denaturarea proteinelor. Prin *denaturare* se înțelege modificarea structurii (sau mai corect a conformației) unei proteine native. Denaturarea are loc, în soluție, sub acțiunea căldurii (un exemplu este bine cunoscuta modificare a albușului de ou la încălzire), prin modificarea *pH*-ului (la adăugare de acizi sau de baze) sau prin adăugare de săruri, de detergenți, de uree sau de guanidină.

Aceste substanțe din urmă acționează prin solvatarea unor grupe, concomitent cu desfacerea unor legături de hidrogen care asigurau structurile terțiare sau cuaternare. Prin denaturare, structurile cuaternare sînt distruse, iar proteina se desface în subunități independente, care eventual își modifică și structura terțiară. Structurile secundare pot fi modificate prin desfășurarea elicei α și unirea catenelor polipeptidice rezultate în agregate fibroase de tipul β-keratinei.

La proteinele cu activitate fiziologică specifică, cum sînt enzimele, hormonii, anticorpii etc., denaturarea este însoțită de dispariția activității fiziologice. Dacă modificările conformaționale provocate de denaturare nu sînt prea adînci, structura proteinei naturale se poate reconstitui la restabilirea condițiilor inițiale (de ex. prin revenire la *pH*-ul primitiv). În asemenea cazuri reapare și activitatea fiziologică (renaturare). Adesea denaturarea este însă ireversibilă (de ex. în cazul menționat mai sus al albușului de ou și în multe altele). Este probabil că, în asemenea cazuri, catenele polipeptidice care iau naștere prin desfășurarea elicelor α se unesc între ele prin legături intermoleculare stabile.

Denaturarea fiind o modificare a conformației moleculelor, variațiile entalpiilor de reacție sînt mici (în medie circa 0,3 kcal/rest de aminoacid); în schimb variațiile de entropie sînt mari.

Reacții de recunoaștere și dozare. Proteinele pot fi recunoscute prin diferite *reacții de culoare*. *Reacția biuretică*: culoare violetă sau albastru-violetă ce apare la tratarea unei soluții puternic alcaline de proteină, cu cîteva picături dintr-o soluție de sulfat de cupru. Este singura reacție a legăturii peptidice, fiind dată de toți compușii care conțin mai multe grupe CO—NH, inclusiv biuretul (vol. I). Culoarea se datorește, fără îndoială, formării unui complex intern. Sensibilitatea reacției este mică.

O serie de reacții de culoare sînt determinate de catenele laterale ale anumitor amino-acizi din proteină. Următoarele patru reacții se datoresc resturilor fenolice ale tirosinei:

Reacția Pauli: culoare roșie ce apare la tratarea proteinei, în soluție alcalină, cu acid sulfanilic diazotat (cuplare).

Reacția xantoproteică: culoare galbenă ce se observă la tratarea cu acid azotic concentrat, la rece sau la cald (nitrare). Culoarea se intensifică la adăugare de hidroxid alcalin (formare de nitro-fenoxizi).

Reacția Millon: precipitat (coagulat) roșu ce se formează la încălzirea proteinei cu o soluție de azotat mercuric, în acid azotic conținînd puțin acid azotos.

Culoarea albastră a soluțiilor bazice de fosformolibdați se datorește de asemenea resturilor de tirosină (reducere).

Resturile de indol, ale triptofanului, determină următoarele două reacții ale proteinelor:

Reacția Ehrlich: colorație violetă cu o soluție clorhidrică de *p*-dimetilamino-benzaldehidă.

Reacția Adamkiewics-Hopkins: culoare violet-albastră, la tratare cu acid sulfuric conc. conținînd o urmă de acid glioxilic.

Resturile de arginină ies în evidență prin colorația roșie intensă ce apare la tratare cu hipoclorit de sodiu și α-naftol *(reacția Sakaguchi)*.

Sulful din cisteină și cistină se recunoaște prin precipitatul negru de sulfură de plumb ce se formează la fierberea proteinei cu acetat de plumb, în soluție alcalină.

Reacțiile de precipitare ale proteinelor sînt utilizate pentru a îndepărta proteine nedorite din lichide biologice ce urmează a servi în analiza altor componente (defecare). Proteinele sînt precipitate, din soluțiile lor, de sărurile multor metale grele (Cu, Pb, Hg, Fe, UO_2), de unii acizi organici (tricloracetic, salicilsulfonic sau picric), de compuși coloizi (acid wolframic, tanin, hidroxid feric) și de unii acizi anorganici complecși (acizii fosformolibdenic, fosforwolframic

și ferocianhidric). De cele mai multe ori, acești reactivi produc și o denaturare ireversibilă a proteinei.

Dozarea proteinelor se face de obicei prin determinarea azotului total, după Kjeldahl. Ca substanță inițială în această analiză se pot utiliza precipitatele proteinelor cu reactivii de precipitare descriși mai sus. Grupele NH_2 libere din proteine se dozează prin metoda van Slyke (v. „Amino-acizi").

Proteinele naturale sînt optic active și anume sînt toate levogire, deși amino-acizii, din care sînt compuse, sînt unii dextrogiri, alții levogiri.

Din biochimia proteinelor. 1. *Asimilația și sinteza proteinelor.* Se găsesc proteine în fiecare celulă vie. Pentru sinteza lor, respectiv a amino-acizilor care le compun, plantele se folosesc de combinații anorganice ale azotului, amoniac și azotați, pe care le extrag din sol. Unele viețuitoare inferioare, bacteriile de sol, pot folosi chiar azotul molecular.

Tabela 17

Conținutul aproximativ în proteine al cîtorva materiale animale și vegetale

Carne de bovine	20%	Grîu; făină integrală	14%
Oase (anhidre)	30	Grîu; făină cernută	11
Piele (anhidră)	95	Porumb	8
Coarne, gheare, păr, mătase	90—100	Orez	8
Produse animale: singe	20	Fasole Soia	36
lapte	3	Ciuperci (anhidre)	30
ouă de păsări	12	Spanac (anhidru)	25

Animalele nu au facultatea de a asimila combinațiile anorganice ale azotului, ci sînt nevoite să utilizeze proteinele de origine animală sau vegetală, conținute în hrana lor. Proteinele nu pot fi însă întrebuințate ca atare, ci sînt hidrolizate, în timpul digestiei, după cum s-a arătat în alt loc, pînă la amino-acizi. Aceștia difuzează prin peretele intestinului în sînge și servesc apoi celulelor pentru sinteza proteinelor proprii ale organismului. Numai datorită acestui mecanism, fiecare celulă își poate construi proteina ei specifică.

În tabela de mai sus este indicat conținutul în proteine al cîtorva materiale animale și vegetale.

Organismul animal nu are putința de a-și constitui rezerve de proteine, cum depune rezerve de grăsimi sau de hidrați de carbon. Excesul de amino-acizi, conținut în hrană, este degradat prin același mecanism care servește și la degradarea normală a unei părți din proteina proprie, anume prin desaminare în ficat; amoniacul rezultat este eliminat ca uree, prin urină. În cazul cînd hrana nu conține amino-acizii necesari (calitativ și cantitativ), sau, în intervalul de timp dintre două digestii, se produce o reconstrucție a proteinelor organismului. Degradarea, probabil și reconstrucția, au loc sub influența enzimelor și sînt reacții normale și permanente ale organismului. Ele se observă deosebit de bine în unele împrejurări excepționale, de exemplu în organismul înfometat: acesta nu încetează de a secreta lapte.

2. Organismul animal nu poate sintetiza decît anumiți amino-acizi; alții provin din proteinele hranei, după cum s-a arătat înainte. De aceea nu este suficient ca hrana animalelor să conțină o anumită cantitate de proteine (un anumit procent de azot), ci acestea trebuie să cuprindă o cantitate suficientă

din fiecare amino-acid esențial. Proteinele din lapte, carne, pește, ouă, **creier**, serum, fibrina, soia și din embrionul de grîu conțin amino-acizii esențiali, în proporție adecvată; aceste proteine pot fi înlocuite unele prin altele fără nici un inconvenient. În schimb hemoglobina, gelatina și multe **proteine** din vegetale (v. zeina) sînt deficiente în unul sau altul dintre **amino-acizii** esențiali (p. 380). Folosirea exclusivă în alimentație a acestor proteine **duce** la tulburări grave (de ex. tulburări nervoase la șobolani cînd lipsește **valina**). Lipsa amino-acizilor esențiali din proteinele hranei se manifestă spectaculos la animalele tinere a căror creștere încetează sau este încetinită. Simptomele de deficiență dispar dacă se completează dieta cu lapte.

Proteine mai importante. S-a schițat mai sus o clasificare a proteinelor, în *proteine solubile* și *proteine insolubile* sau *proteine fibroase*. O a treia clasă vastă este aceea a *proteidelor* (proteine conjugate) care sînt combinații între o proteină și o componentă neproteică, așa-numita *grupă prostetică*. Acestea sînt mai apropiate prin proprietățile lor de proteinele solubile.

Proteine solubile. 1. *Albumine și globuline animale.* Proteinele din **aceste** două clase, mult răspîndite în natură, apar adesea împreună și se diferențiază greu unele de altele. *Albuminele* se definesc de obicei ca proteine **solubile** în apă curată și în soluții diluate de acizi, baze sau săruri, iar *globulinele* ca proteine solubile numai în soluții de electroliți.

Proteinele din singe. Singele este o suspensie a unor corpuscule mari, vizibile **la microscop**, globulele albe și roșii, într-un lichid omogen numit *plasmă*. Globulele roșii conțin **toată** proteina colorată roșie, hemoglobina. Plasma conține în soluție *fibrinogenul*, *globuline* și *albumine*. Lichidul rămas după îndepărtarea globulelor și a fibrinogenului se numește *serul sanguin*.

Coagularea sîngelui se datorește transformării fibrinogenului într-un gel **ireversibil**, *fibrina*. Transformarea fibrinogenului în fibrină este catalizată de o enzimă, *trombina*. **Aceasta** ia naștere dintr-un precursor, *protrombrina*, printr-un proces complicat.

Globulinele din ser pot fi separate, prin electroforeză, în trei fracțiuni α, β și γ (v. p. 408), care la rîndul lor sînt amestecuri. O importanță deosebită au γ-globulinele, care s-au dovedit identice cu anticorpii din serul **sanguin**.

Se știe că, în urma infecțiilor cu bacterii sau virusuri, organismul animal devine imun, un timp mai lung sau mai scurt, față de o nouă infecție cu același germen patogen. Imunitatea se datorește apariției de *anticorpi* în serul animalului infectat. Substanțele care determină formarea anticorpilor, numite *antigeni*, sînt proteine, produse de bacterii (toxine) sau **provenite** din acestea sau din virusuri prin dezagregarea lor. Orice proteină **străină** introdusă prin injecție în organism acționează ca antigen. Chiar unele **polizaharide** (v. p. 321) și unele substanțe simple ca iodul sau clorura de **picril** funcționează ca antigeni, dar probabil numai atunci cînd se combină sau se asociază intim cu proteine.

Fiecare proteină funcționînd ca antigen determină, în organismul **animalului** gazdă, sinteza unui anticorp specific. Acest anticorp formează un precipitat numai cu antigenul care i-a dat naștere. Astfel, hemoglobina de om produce în serul de iepure un anticorp care precipită cu hemoglobina de om, dar nu precipită cu hemoglobina de bovine. Capacitatea organismului

de a produce anticorpi specifici este practic nelimitată. Proteine cu structură modificată artificial, de exemplu proteine din serul de cal cuplate cu un diazo-derivat aromatic conținînd arsen, produc, după injectare în sîngele iepurelui, un anticorp care precipită numai cu proteina de cal modificată în modul arătat.

Specificitatea anticorpilor se datorește unor diferențe subtile de structură, ce nu sînt cunoscute încă, așa cum nu este cunoscut decît în principiu mecanismul sintezei proteinelor în organism. Studiul fizico-chimic al γ-globulinelor mai multor specii de animale a arătat că acestea au o greutate moleculară de circa 150 000. Particulele γ-globulinelor au forma unor bastonașe sau benzi late (240 × 57 × 19 Å) și sînt compuse fiecare din două catene polipeptidice mai grele (G; gr. mol. circa 50 000) și două mai ușoare (U; gr. mol. 25 000). Cele două catene G (lungime circa 120 Å) sînt unite între ele, cap la cap, și fiecare dintre ele este legată lateral de cîte o catenă U, prin legături de disulfură, S—S. Fiecare particulă de γ-globulină are două puncte de fixare pentru antigeni, situate în catenele U, la cele două margini extreme ale particulei.

Proteinele din mușchi. Mușchii vertebratelor conțin 15—20% proteine. Acestea se împart în proteine insolubile, cu funcțiune structurală, și proteine solubile, dintre care unele au funcțiune contractilă, iar altele enzimatică. Toate aceste proteine pot fi extrase cu soluții saline, în care sînt solubile. Au fost izolate: *miogenul, miosina, globulina X, stroma musculară, tropomiosina* și *actina.*

Miogenul este un amestec de cel puțin trei proteine, cu caracter de albumine și globuline. Miogenul conține enzimele esențiale ale mușchiului: fosforilaza, fosfoglucomutaza, aldolaza și dehidrogenaza fosfatului de gliceraldehidă.

Miosina și actina sînt proteinele care asigură funcțiunea contractilă a mușchiului. Tropomiosina este o proteină unitară, cu greutatea moleculară 130 000 sau 65 000. Este probabil că miosina este un polimer al tropomiosinei.

Dacă se presează o soluție salină de miosină, printr-un orificiu fin, în apă curată, această proteină se precipită sub formă de fibre, care arată un spectru identic, pînă în cele mai mici amănunte, cu al α-keratinei, iar după alungire cu al β-keratinei. Spectrul α-keratinei a putut fi decelat și în mușchiul nevătămat.

Contracția musculară a fost atribuită unei treceri a miosinei de la forma α la forma supercontractată (Astbury) sau de la forma β la forma α (Pauling și Corey). Dovezile experimentale prezentate pînă astăzi nu sînt concludente, este însă probabil că fenomenul contracției musculare se bazează pe o modificare a conformației macromoleculelor. Miosina acționează ca o enzimă asupra acidului adenosin-trifosforic, din care detașează un ion de fosfat transformîndu-l în acid adenosin-difosforic. Reacția aceasta constituie una din fazele procesului de transformare a energiei chimice în energie mecanică, în mușchi, cunoscută fiind natura bogată în energie a legăturii restului de fosfat în acidul adenosin-trifosforic (v. „Acidul adenosin-trifosforic").

Alte albumine și globuline animale. Proteinele principale din albușul de ou sînt: o albumină *(ovalbumina)*, o globulină și două proteide: o flavoproteină *(conalbumina)* și o mucoidă *(ovomucoida)*. Aceasta din urmă este responsabilă pentru proprietatea albușului de ou de a „trage fire". Albumina din ou cristalizează deosebit de ușor, dar este dovedit prin electroforeză că ea este un amestec de mai multe proteine.

Principala proteină din lapte este o fosforproteidă, *caseina* (v. acolo). Filtratul rămas după precipitarea acesteia, zerul, conține *lactalbumină* și *lactoglobulină*. Ultima se obține ușor în stare cristalizată (*β-lactoglobulină*) și a fost mult studiată; pare să fie un compus unitar.

2. *Proteine vegetale. Globulinele vegetale* sînt mult răspîndite în natură, alături de albumine. Vom menționa globulinele din semințele oleaginoase, cum sînt: *edestina* din sămînța de cînepă, *excelsina* din nuca braziliană, *amandina* din migdale și *corilina* din alune, apoi globulinele din

leguminoase, de ex.: *faseolina* din fasole, *legumina* din mazăre, precum și *globulinele* din cartofi, tomate, spanac etc. Toate au configurații globulare; soluțiile lor au viscozitate mică și coagulează mai greu decît globulinele animale.

Proteine din cereale. Proprietatea griului de a da o făină panificabilă se datorește caracterului special al proteinelor din endospermul, bogat în amidon, al semințelor acestei cereale. Proprietățile lipicioase, elastice, ale acestor proteine dau aluatului facultatea unică de a reține bioxidul de carbon format în cursul fermentației, ceea ce duce la structura spongioasă, binecunoscută, a pîinii.

Proteina din grîu, *glutenul* (care mai conține hidrați de carbon și lipoide) se obține prin frămîntarea făinei într-un curent de apă; aceasta antrenează granulele de amidon, lăsînd glutenul sub forma unei mase lipicioase, cu aspectul cauciucului. Spre deosebire de celelalte proteine vegetale, glutenul este insolubil în apă și în soluții saline. Cercetarea clasică a glutenului (Osborne, 1907) a dus la concluzia că el este un amestec de două proteine: *glutenina* și *gliadina*. Cea din urmă este (singura proteină) solubilă în alcool de 70% și poate fi astfel separată de glutenină. Glutenina este solubilă în hidroxizi alcalini foarte diluați și poate fi precipitată din soluție prin acidulare. S-a stabilit mai tîrziu că aceste două fracțiuni nu sînt nicidecum proteine unitare, ci amestecuri complexe. Cum separarea completă a acestor proteine nu a fost încă efectuată, este necesar a menține provizoriu vechea clasificare.

Gliadina din grîu se distinge prin conținutul ei mare în acid glutamic (40%). Grupele COOH din resturile de acid glutamic sînt amidificate, așa că gliadina, spre deosebire de glutenină, nu este o proteină acidă.

Cel mai bine au fost studiate gliadinele, numite și *prolamine*, din diferite cereale, de exemplu *hordeina* din orz *(Hordeum vulgare)* și *zeina* din porumb *(Zea mais)*. Aceste proteine sînt incomplete din punct de vedere alimentar. Astfel zeina nu conține lisină și este săracă în triptofan (v. tabela 15). De aceea folosirea porumbului (care nu conține glutenină) ca aliment unic duce la tulburări grave (complicate uneori și prin lipsa nicotinamidei; v. acolo). Gluteninele au o valoare alimentară aproape întreagă. În consecință orezul (care nu conține o gliadină) este un aliment mai valoros decît porumbul.

3. *Proteine bazice din nucleoproteide. Protaminele* se găsesc legate de acizii nucleici în sperma peștilor. Protaminele au greutăți moleculare mici și compoziții simple. Astfel *salmina* din somon *(Salmo salar)* are greutatea moleculară 8 000 și conține 40 resturi de arginină, 7 de serină, 4 de prolină, 3 de glicocol, 2 de valină și cîte unul de izoleucină și alanină. Alte protamine conțin, în afară de arginină, proporții mari de histidină. Din cauza acestui conținut mare de amino-acizi bazici, protaminele sînt puternic bazice. Nu sînt denaturabile și nu sînt hidrolizate de pepsină (fiindcă nu conțin tirosină și fenilalanină).

Histonele, de asemenea bazice, au o compoziție mai complicată și o greutate moleculară mai mare decît protaminele, apropiindu-se de proteinele obișnuite. Histonele se găsesc în nucleele celulelor, combinate, ca și protaminele, cu acizi nucleici sub formă de nucleoproteide. La încălzire coagulează numai în prezența electroliților și numai parțial. Sînt hidrolizate de pepsină.

4. *Proteine fiziologic-active.* În organismele vii se găsesc nenumărate proteine ce intervin în procese fiziologice esențiale. După activitatea lor fiziologică, aceste proteine se împart în mai multe clase.

a. Enzimele. Catalizatorii organici produși de celulele vii sînt, fără excepție, proteine. Reacțiile catalizate de enzime vor fi tratate într-un capitol special (v. „Enzime și reacții enzimatice"). Un număr de enzime printre care

aldolaza din mușchi, β-galactozidaza din *Escherichia Coli*, fosforilaza glicogenului din mușchi, catalaza din ficatul de bovine, fumaraza din mușchiul cardiac de porc și o serie de dehidrogenaze au fost cercetate prin metodele fizico-chimice descrise mai sus. Au fost determinate greutățile moleculare și numărul de subunități sau de catene polipeptidice ce iau naștere la denaturare, iar în unele cazuri și succesiunea amino-acizilor în catene.

Ca exemplu vom menționa *dehidrogenaza acidului lactic* (DAL) care apare în toate țesuturile animale și catalizează (folosindu-se de codehidraza I) transformarea reversibilă a acidului piruvic în acid lactic (p. 257). Greutatea moleculară este de circa 130 000. În unele țesuturi au fost găsite cinci DAL, separabile prin electroforeză și diferite prin conținutul lor în amino-acizi și prin proprietățile lor imunologice și enzimatice. S-a găsit pe de altă parte că DAL disociază, în prezență de clorhidrat de guanidină, în patru subunități identice cu gr. mol. 34 000. Fiecare specie animală conține două DAL. Una se găsește mai ales în mușchi, cealaltă în inimă. Dacă se notează subunitățile celei dintîi cu M și ale celei de-a doua cu I, cele două DAL vor avea formulele M_4 și I_4. Prin disociere și reasociere (renaturare) pot deci lua naștere cele cinci DAL hibride (numite și izozime) observate. Acestea au compozițiile: I_4, I_3M, I_2M_2, IM_3, M_4 (T. Wieland; Markert, 1961).

b. Hormonii sînt, după cum se știe, produși de secreție internă ale unor glande sau țesuturi, care reglează în concentrații foarte mici anumite funcțiuni în organismul animal. Unii hormoni au molecule mici neproteice, de exemplu: adrenalina, hormonii sexuali, hormonii corticoizi etc. O altă clasă de hormoni sînt peptide compuse dintr-un număr relativ mic de amino-acizi. Printre aceștia se numără *hormonii hipofizari*. Hipofiza este o glandă cu greutate de circa 0,7 g, situată la baza creierului și care produce, în cele trei regiuni ale ei, un număr de hormoni de importanță vitală.

Lobul anterior al hipofizei secretează: *hormonul tireotrop*, care stimulează secreția glandei tiroide, *hormonul adrenocorticotrop* (ACTH), care stimulează secreția hormonilor produși de cortexul glandelor suprarenale, *hormonul luteotrop* sau *lactogen (prolactina)*, care provoacă secreția laptelui în glanda mamară și *hormonul somatotrop* sau *hormonul creșterii*, care exercită un control asupra dimensiunilor corpului animalelor. Tot lobul anterior al hipofizei produce cei doi *hormoni gonadotropi* (hormonul stimulării dezvoltării foliculului în ovar și hormonul luteinizării, care reglează formarea carotinoidelor în ovar și producția hormonilor sexuali masculini).

Lobul posterior al hipofizei secretează *oxitocina*, hormonul contracției uterului la naștere și *vasopresina*, hormonul antidiuretic, care provoacă creșterea presiunii arteriale. Lobul median al hipofizei generează *hormonul melanofor (intermedin)*, care determină pigmentarea pielii la animale și la om (lipsa sa duce la albinism).

Hormonii lobului anterior al hipofizei nu acționează direct asupra organelor, ci rolul lor constă în stimularea altor glande pentru producerea hormonilor (neproteici) responsabili pentru funcțiunile fiziologice respective. Astfel producția de hormoni sexuali (v. acolo), de hormoni ai cortexului glandelor suprarenale și de tiroxină, hormonul glandei tiroide, este controlată de hormonii hipofizari respectivi. Pe de altă parte, producția hormonilor hipofizari este inhibată de introducerea în organism, în cantități excesive, a hormonilor secundari, de exemplu, a hormonilor sexuali.

Despre structura oxitocinei și a vasopresinei s-a vorbit înainte (p. 404). Hormonul adrenocorticotrop (ACTH), numit și *corticotropină*, izolat din hipofize de porc, a fost separat, în cursul operațiilor de purificare prin cromatografie și alte metode, în două componente numite *corticotropine A* și *B*. Corticotropina A are gr. mol. 4567 și este compusă dintr-o singură catenă polipeptidică de 39 resturi de amino-acizi, cu serină la marginea aminică și fenilalanină la marginea carboxilică. Succesiunea tuturor amino-acizilor a fost determinată. Corticotropina B pro-

vine din corticotropina A prin pierderea a 11 resturi de amino-acizi de la marginea carboxilică; ea posedă deci numai 28 amino-acizi în catena ei.

Corticotropina A a fost sintetizată, întîi parțial apoi total. Produsul sintetic s-a dovedit identic, în ce privește activitatea fiziologică, cu hormonul natural (K. Hofmann, 1962; Schwyzer, 1963).

Hormonii hipofizari, izolați industrial din glande de animale (porc, balenă etc.), de ex. ACTH-ul, se aplică în medicină. Se utilizează pentru scopuri terapeutice și oxitocină sintetică (v. p. 404), mai pură și mai unitară decît cea obținută prin extracție.

Insulina, hormonul secretat de anumite părți ale pancreasului, numite insulele lui Langerhans, a fost izolată pură (Banting și Best, 1922) și apoi cristalizată (Abel, 1925). Despre structura insulinei, v. p. 421.

Sub influența acizilor, insulina suferă denaturare, dar bazele regenerează forma inițială, fiziologic activă (p. 427). Agenții care desfac legăturile S—S denaturează insulina ireversibil. Insulina formează compuși cu metalele bivalente; din pancreas se izolează de obicei compusul cu ioni de zinc, frumos cristalizat. Insulina este digerată de pepsină și de chimotripsină, dar nu este decît slab atacată de tripsină.

Maladia numită diabet se datorește unei insuficiente producții de insulină în pancreas și se manifestă între altele prin creșterea concentrației glucozei în sînge peste limita normală de 0,1% (hiperglicemie). Afară de aceasta apare glucoză în urină (glucozurie) și în unele forme de diabet apar acid acetilacetic și acetonă în sînge (acidoză). Injectată, insulina face să dispară aceste simptome. Efectul produs este însă trecător, de aceea tratamentul cu insulină trebuie continuat fără întrerupere.

c. Toxine. Multe substanțe toxice produse de plante și animale sînt proteine. Cîteva dintre ele au fost obținute pure și unele chiar cristalizate.

O deosebită importanță practică au toxinele produse de germenii bolilor infecțioase. *Toxina difteriei* este o proteină de tipul globulinelor, cu greutatea moleculară 74 000. *Toxina tetanosului* a fost obținută cristalizată, la fel și aceea produsă de *Clostridium botulinum*. Aceste toxine sînt antigeni tipici, care provoacă formarea de anticorpi (antitoxine) în organismele animalelor superioare.

Veninurile șerpilor, albinelor și viespilor au de asemenea compoziția unor proteine.

Proteine insolubile (fibroase). Proteinele insolubile din scheletul și din tegumentele exterioare ale animalelor nu sînt hidrolizate în stare nativă de enzimele proteolitice (și deci nu au valoare alimentară) și nu au acțiune antigenică. Spectrele de raze X ale acestor proteine indică structură fibrilară (p. 423).

Keratinele, proteinele din epidermă, păr, pene, unghii, copite și coarne, se disting printr-un conținut mare de sulf (3% în păr și lînă), ceea ce corespunde cu 11—12% cistină. Keratinele sînt insolubile în apă atît rece cît și caldă, precum și în soluții saline. Din cauza aceasta keratinele prezintă o mare inerție față de agenții chimici, precum și față de enzime.

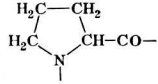
Keratina din păr etc. poate exista, ca multe alte proteine, în trei forme: α, β și o formă amorfă. Insolubilitatea keratinei se datorește unor legături transversale S—S între catene polipeptidice diferite sau între porțiuni ale aceleiași catene polipeptidice. Nu este încă posibil să se precizeze poziția acestor legături, dar ele sînt de așa natură încît nu influențează spectrul de raze X. Prezența grupelor S—S în keratină se recunoaște prin diferite reacții. Astfel, părul și lîna se dizolvă ușor în soluții apoase de sulfuri alcaline, care reduc grupele S—S la 2 S—H. Acidul tioglicolic și cianurile alcaline au o acțiune similară:

$$R—S—S—R + HCN \longrightarrow R—SH + NC—S—R$$

Legătura S—S poate fi ruptă și oxidativ, cu apă oxigenată sau cu peracizi (v. insulina). Keratina solubilizată prin agenți reducători sau oxidanți este hidrolizabilă prin enzime proteolitice.

Fibroina, componenta fibroasă din mătasea naturală, se găsește în acest material înconjurată cu o componentă amorfă, cleioasă, *sericina*, care reprezintă cca. 30% din greutatea totală. Aceasta se îndepărtează prin fierbere cu apă și săpun. În cele două glande ale viermelui de mătase *(Bombix mori)*, proteinele sînt conținute sub formă de soluție concentrată, viscoasă. În această soluție macromoleculele fibroinei sînt neorientate. Ele suferă o primă orientare în orificiul îngust al glandei și o altă în operația de etirare a firului, pe care viermele o efectuează cu lăbuțele sale (comparați cu fabricarea mătăsii artificiale). În această stare întinsă se stabilesc legăturile de hidrogen transversale între macromolecule și totodată apare și spectrul de raze X.

Colagenul este componenta principală a țesuturilor conjunctive, tendoanelor, ligamentelor, cartilajelor, pielii (corium), oaselor, solzilor de pește etc. Există de aceea numeroase varietăți de colagen. Colagenul are o compoziție deosebită de a keratinei și fibroinei, căci este bogat în glicocol, prolină și hidroxiprolină, nu conține cistină și triptofan, și conține numai puțină metionină și tirosină. Colagenul dă un spectru de raze X de un tip diferit de-al celorlalte proteine fibrilare, cu o perioadă de identitate, paralelă cu axa fibrei, de 2,86 Å pentru un rest de amino-acid. Deosebirile acestea se datoresc proporții mari de resturi de prolină (aproape o pătrime, v. tab. 15) care, după cum se poate arăta cu ajutorul modelelor, fac imposibile atît conformația elicei α, cît și conformațiile plane ale formelor β. Pe de altă parte, restul de prolină neposedînd o legătură NH, el nu poate dezvolta legătura de hidrogen necesară pentru stabilitatea elicei α.



Din diferite țesuturi bogate în colagen, s-a reușit să se izoleze, prin extracție blîndă, un colagen solubil, cu gr. mol. circa 300 000. Acesta disociază în trei subunități (două α_1 și una α_2), compuse fiecare din cel puțin patru catene polipeptidice, unite între ele prin legături de ester sau alte legături similare. În fibra de colagen, cite trei catene polipeptidice, fiecare avînd conformația unei elice de stînga, sînt răsucite împreună, formînd o elice comună de dreapta ce seamănă schematic cu un cablu format din trei sîrme. Între cele trei catene se stabilesc legături de hidrogen intermoleculare, între grupele OH ale hidroxiprolinei și glicocol.

Prin încălzire prelungită cu apă, colagenul întîi se îmbibă, apoi se dizolvă transformîndu-se în *gelatină* sau *clei*. În această operație o parte din legăturile peptidice se rup; de aceea gelatina este polidispersă (gr. mol. 70 000—90 000). Colagenul nu este digerat de pepsină și tripsină; după transformare în gelatină, hidroliza are loc ușor.

Gelatina se dizolvă în apă la ușoară încălzire, formînd soluții viscoase. Acestea se transformă, la răcire, în *geluri* rigide, elastice *(piftii)*, în care concentrația de gelatină este mică, numai 2—3%. Conținutul de 97—98% apă, al piftiilor, nu este datorit numai unei hidratări a grupelor COO^- și NH_3^+, căci acestea nu pot lega decît 30—60% apă. Imobilizarea apei în gelurile de gelatină se datorește formării unor rețele neregulate de macromolecule polipeptidice filiforme, ce umplu tot spațiul disponibil. În multe privințe apa aceasta „imobilizată" a gelului se comportă ca apă liberă, avînd același punct de topire și aceeași capacitate de a dizolva săruri ca aceasta. Gelatina nu este precipitată de electroliți.

Elastina constituie țesutul fibros, cu o elasticitate comparabilă cu a cauciucului, a arterelor și a unora dintre tendoane, cum este de exemplu tendonul de la ceafa boului (ligamentul nuchae; acesta conține însă și fibre de colagen). Elastina nu se transformă în gelatină la fierbere cu apă și este digerată de tripsină. Ca și colagenul, fibrele de elastină sînt compuse din amino-acizi simpli, mai ales leucină, glicocol și prolină, și nu conțin hidroxiprolină, alanină, amino-acizi dicarboxilici, triptofan, nici histidină.

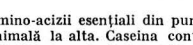
Spongina este proteina fibroasă din buretele de mare, *conchiolina*, aceea din scoici, iar *gorgonina*, aceea din mărgean. Ultima dă prin hidroliză acid iodgorgoic.

Proteide (Proteine conjugate). Reprezentanții acestei clase sînt, după cum s-a mai spus, combinații între o proteină și o componentă neproteică, numită *grupă prostetică*. Proteidele sînt substanțe cu mare însemnătate fiziologică. După natura grupei prostetice se disting mai multe clase:

1. *Fosforproteide.* Compușii azotați din lapte sînt, în majoritatea lor, fosforproteide, numite *caseină* (78% în laptele de vacă). Alături de acestea apar și proteine (17%) (α-lactalbumina, β-lactoglobulina, alte albumine și globuline). Caseina este insolubilă în acizi; proteinele rămîn în zer, după precipitarea caseinei cu acizi. Restul de 5% din azot este conținut sub formă de substanțe neproteice.

Caseina nu este o substanță unitară ci a fost separată, prin electroforeză și cromatografie, în mai multe fracțiuni, dintre care patru sînt mai importante (α_{s_1}, α_{s_2}, β și ϰ). Greutățile moleculare variază între 16 500 și 27 000.

Caseinele din lapte conțin toți amino-acizii esențiali din punct de vedere alimentar, dar proporțiile lor variază de la o specie animală la alta. Caseina conține circa 0,9% fosfor, legat sub formă de ester fosforic de grupe CH_2OH ale serinei. Prin hidroliza blîndă a caseinei brute, cu acid clorhidric, se obține *fosfoserina*:



Fosfoserină

Resturile de acid fosforic conferă caseinei caracter acid (punct izoelectric 4,6).

Caseinele din lapte au în stare nativă, probabil, conformație globulară, căci viscozitatea laptelui nu este mult mai mare decît a apei. Caseina nu coagulează la încălzire. Caseina precipitată cu acizi are însă conformație fibroasă și proprietățile unui adesiv (clei), cu foarte bună rezistență mecanică.

ϰ-Caseina (gr. mol. 19 000), spre deosebire de celelalte caseine, este solubilă ca sare de calciu. Ea formează complecși solubili cu celelalte caseine; acestea precipită la adăugare de ioni de Ca^{2+}, în timp ce ϰ-caseina rămîne în soluție. Catena polipeptidică a ϰ-caseinei conține 165 ±5 amino-acizi. ϰ-Caseina este singura dintre caseine care conține zaharuri (este deci și o glicoproteidă) și este singura caseină atacată de cheag. *Cheagul*, numit și *renină*, este o enzimă ce apare în sucul stomacal al mamiferelor tinere. Cheagul din stomacul al patrulea al vițelului a fost obținut cristalizat. Sub acțiunea cheagului, ϰ-caseina este hidrolizată (la *pH* 6,8) în *para-ϰ-caseină* insolubilă și o glicopeptidă ușor solubilă. Cheagul este deci o enzimă proteolitică (pepsina și chimotripsina produc o hidroliză însoțită de precipitare similară). Para-ϰ-caseina este componenta principală a brînzei. Ea conține toți amino-acizii aromatici precum și toată arginina și cistina din ϰ-caseina inițială. Greutatea moleculară a glicopeptidei solubile, ce ia naștere, ca produs secundar sub acțiunea cheagului, alături de para-ϰ-caseină, este circa 7500. Ea conține toate resturile de zaharuri din ϰ-caseina inițială.

Fosforproteidele din ouă, *vitelinele*, sînt mult asemănătoare caseinelor și ele au aceeași funcțiune fiziologică, anume aceea de a furniza embrionului sau animalului tînăr amino-acizii și fosforul necesar dezvoltării.

2. *Lipoproteide.* Serul sanguin conține o serie de combinații ale proteinelor cu fosfatide, precum și cu sfingomielină. Se găsesc de asemenea lipoproteide în membranele celulelor și în elementele structurale ale celulelor, cum sînt granulele și mitocondriile. *Carotinoidele* formează cu proteinele lipoproteide colorate. Printre acestea este deosebit de importantă *purpura vizuală* din retină, necesară vederii în timpul nopții (v. „Carotinoidele").

3. *Glicoproteide și mucoproteide.* Din clasa aceasta fac parte numeroase substanțe de origine animală, compuse dintr-un hidrat de carbon și o proteină. Hidrații de carbon (grupele prostetice) din aceste substanțe sînt polizaharide care conțin întotdeauna resturi de N-acetil-hexozamină, alături de resturile altor monozaharide sau acizi uronici. Asemenea polizaharide conținînd acetil-hexozamine au fost numite *mucopolizaharide*; citeva dintre ele au fost descrise înainte (p. 322).

Se numesc glicoproteide, proteidele ce conțin mai puțin decît 4% și mucoproteide sau *mucoide* cele ce conțin mai mult decît 4% polizaharidă. (Termenul vechi de mucine arc numai o semnificație fiziologică, nu chimică.)

Printre glicoproteide se numără albuminele din ou și din ser, precum și unele globuline din ser care conțin hidrați de carbon.

Mucoidele se împart în solubile, insolubile și acide. Din prima categorie fac parte: mucoida grupei sanguine A, mucoida din salivă, din ou (ovomucoida), din bacilul antrax și hormonul gonadotrop din urină. Printre cele insolubile vom menționa: ovomucoida β, proteida reziduală din umoarea sticloasă și capsula cristalinului. O mucoidă acidă (a cărei componentă polizaharidică conține N-acetil-glucozamină și acid gluconic) este mucoida secretată de glanda submaxilară.

Mucopolizaharidele de tipul acidului hialuronic din umoarea sticloasă a ochiului și din cordonul ombilical apar în celule sub formă de combinații slabe cu proteine, care au caracter de mucoproteide. O combinație similară a acidului condroitin-sulfuric cu colagenul formează componenta principală a cartilajelor.

Mucoidele nu au putut fi obținute cristalizate și multe materiale descrise ca mucoide sînt probabil neunitare sau impure. Soluțiile mucoidelor sînt extrem de viscoase, ceea ce indică o formă alungită a moleculelor. Mucoidele sînt rezistente la denaturare prin încălzire; această proprietate servește la separarea lor de alte proteine. Mucoidele au adesea în organismul animal rolul de membrane sau bariere viscoase, precum și acela de cimenturi.

4. *Cromoproteide și metaloproteide. Hemoglobinele*, pigmenții respiratori din singele vertebratelor și al citorva animale inferioare, au toate aceeași grupă prostetică *hemul* și se deosebesc numai prin componenta proteică, *globina*. Aceasta variază de la o specie la alta, ceea ce se recunoaște nu numai prin reacțiile serologice ale diferitelor hemoglobine, dar și prin forma cristalină, solubilitatea și conținutul în amino-acizi.

Hemoglobinele vertebratelor au greutăți moleculare 65 000—68 000 și conțin patru molecule de hem deci patru atomi de fer la mol (circa 4% hem și 96% globină în greutate). Hemoglobina animalelor inferioare din clasa ciclostomatelor are greutatea moleculară 17 500.

Se cunosc mai multe varietăți de hemoglobină, de exemplu *hemoglobina A* (HB-A) a omului normal adult, *hemoglobina F* (HB-F) a fetusului și o serie de hemoglobine patologice. Succesiunea amino-acizilor în aceste proteide este cunoscută.

Hemoglobina A (gr. mol. 64 458) este compusă din patru catene polipeptidice, identice două cîte două, numite catene α și β. HB-A are deci formula $\alpha_2\beta_2$. În hemoglobina umană mai apare o componentă minoră, HB-A_2, cu compoziția $\alpha_2\delta_2$, iar HB-F are compoziția $\alpha_2\gamma_2$. Toate hemoglobinele conțin deci o catenă comună, α. Fiecare catenă polipeptidică este legată de o moleculă de hem. Prin analiză cristalografică cu raze X s-a stabilit că cele patru catene polipeptidice sînt elice α, cu structură terțiară complicată și sînt împreunate într-o structură cuaternară bine determinată (v. p. 426).

Hemul poate fi separat de globină, cu acizi diluați sau cu piridină și chiar cu apă curată, la diluție mare. Separarea aceasta întîmpină dificultăți experimentale fiindcă globina se denaturează ușor, iar hemul se oxidează extrem de ușor la aer. Globina are caracter bazic, din cauza conținutului ei mare în histidină și lisină. Legătura dintre globină și hem se stabilește prin intermediul ferului din molecula acestuia din urmă, după cum se arată mai jos. Hemul se recombină cu globina, regenerînd o hemoglobină cu proprietăți identice în multe privințe cu cele inițiale.

Hemul este o combinație complexă a ferului bivalent cu un colorant, *protoporfirina*. Se numesc *hemine*, combinațiile analoage cu fer trivalent (hemina obișnuită mai conține și un ion de clor; *hematina* conține un ion hidroxil, pentru satisfacerea celei de-a treia valențe a ferului) (v. cap. „Grupa pirolului. Colorantul singelui").

Combinația dintre hem și globină denaturată poartă numele de *hemocromogen* (același nume se folosește și pentru combinațiile hemului cu alte baze, de exemplu cu hidrazină sau cu piridină). Prin oxidarea ferului din hemoglobină la starea trivalentă (cu permanganat, cloroați, nitrobenzen) se formează *methemoglobina*. Methemoglobina apare în sînge și în urină în intoxicațiile cu nitro-derivați și cu amine aromatice.

Hemoglobina are funcțiunea fiziologică importantă de a transporta oxigenul în organismul animal. Hemoglobina formează cu oxigenul molecular o combinație slabă, ușor disociabilă, *oxi-hemoglobina*, de culoare roșie mai deschisă. Aceasta ia naștere atunci cînd presiunea parțială

a oxigenului este mare, de exemplu în plămîn, şi se disociază la presiune parţială mică (în capilarele sanguine), punînd oxigenul în libertate:

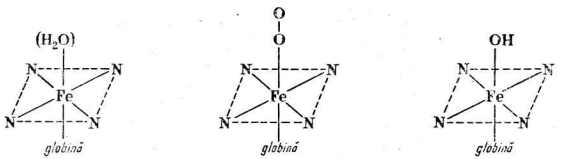
$$\text{Hemoglobină} + O_2 \rightleftharpoons \text{Hemoglobină} \cdot O_2$$

Oxigenul liberat în capilarele sanguine difuzează în ţesuturi, unde serveşte în reacţiile de oxidare. În oxi-hemoglobină ferul este tot bivalent, ca în hemoglobină. Numai hemoglobina nativă poate lega, în acest mod, oxigenul; nici methemoglobina, nici hemocromogenii nu au această proprietate.

La fel ca o moleculă O_2, dar mult mai strîns, se poate combina cu ferul din hemoglobină şi o moleculă de CO. Acţiunea toxică a oxidului de carbon asupra organismului animal se datoreşte acestei blocări a grupei prostetice a hemoglobinei, care nu îşi mai poate îndeplini funcţiunea normală. *Carboxi-hemoglobina* este, ca şi oxi-hemoglobina, o combinaţie reversibilă şi trece în oxi-hemoglobină, cînd concentraţia parţială a oxigenului este mare.

Hemoglobina, oxi-hemoglobina şi carboxi-hemoglobina au spectre de absorbţie caracteristice care servesc curent pentru identificarea acestor combinaţii.

Molecula porfirinei este plană, iar ferul este situat în mijlocul moleculei, legat de patru atomi de azot. De o parte a planului acestei molecule se află globina (legată de fer, printr-un rest de histidină), de partea cealaltă o moleculă de apă, molecula de oxigen sau un anion (în aşa fel încît ferul are o înconjurare octaedrică):



Hemoglobină Oxi-hemoglobină Methemoglobină

Muşchii conţin o cromoproteidă, *mioglobina*, mult asemănătoare hemoglobinei, dar avînd greutatea moleculară circa 17 200 şi un singur mol de hem în moleculă. Despre structura mioglobinei v. p. 426. Rolul mioglobinei este acela de a constitui o rezervă de oxigen, disponibil pentru oxidările celulare. Se găseşte mioglobină multă mai ales în muşchii ce au de efectuat mişcări ritmice, cum sînt muşchii inimii şi muşchii pectorali, ce servesc la zbor, ai păsărilor.

Un număr de *oxidaze*, mult răspîndite în organismele vii, sînt cromoproteide înrudite cu hemoglobina, dar deosebite de aceasta prin funcţiunile lor fiziologice. Toate conţin drept grupă prostetică un complex al ferului cu protoporfirină. Din categoria aceasta fac parte *catalaza* şi *peroxidaza*, două enzime care catalizează reacţiile apei oxigenate; *citocromul c* joacă un rol deosebit de important în oxidările din celule, la fel *fermentul respirator roşu* al lui Warburg *(citocrom-oxidaza)*. Toate aceste enzime au fost izolate în stare cristalizată (altele două, citocromii *a* şi *b*, au fost identificate prin spectrul lor). (Despre acţiunea lor enzimatică, v. cap. „Enzime şi reacţii enzimatice").

Metaloproteide. Pigmenţii respiratori din sîngele moluştelor şi al artropodelor (melci, crabi, homari, caracatiţe, scorpioni etc.), numiţi *hemocianine*, sînt proteide conţinînd *cupru*. Acest metal pare să fie legat direct de proteină şi nu prin intermediul unei grupe prostetice organice. Cuprul poate fi eliminat cu acid cianhidric şi reintrodus cu clorură cuproasă. Hemocianinele se caracterizează prin greutăţi moleculare imense, variind între 500 000 şi 10 000 000. Ele nu sînt conţinute în corpuscule, ca hemoglobinele, ci sînt dizolvate în plasma sanguină. Cuprul este legat de proteină probabil ca ion monovalent. În stare neoxigenată, hemocianinele sînt incolore sau gălbui, în stare oxigenată ele sînt albastre. La micşorarea presiunii parţiale de oxigen, oxi-hemocianinele elimină oxigenul absorbit.

Pigmentul respirator al ascidiilor conţine *vanadiu*.

Alte *cupru-proteide* importante sînt enzimele din clasa *fenol-oxidazelor* (v. cap. „Enzime şi reacţii enzimatice").

Multe alte enzime conțin metale (în afară de fer și cupru), de ex. *zinc*, *magneziu*, *vanadiu* și *mangan* (despre funcțiunea probabilă a metalului v. cap. „Enzime și reacții enzimatice").

5. *Nucleoproteide.* Nucleoproteidele ocupă un loc special și deosebit de important printre proteide; ele se găsesc în toate celulele vii, inclusiv bacteriile, și în virusuri. Ele sînt componente esențiale ale nucleelor, dar apar și în afara nucleelor, în plasma celulară, precum și în multe sucuri și secreții ale organismului animal: lapte, fiere etc. Deosebit de bogate în nucleoproteide sînt organele în construcția cărora nucleele ocupă un loc mare, anume glandele cum sînt timusul, pancreasul, splina, ficatul, apoi leucocitele și spermatozoizii (substanța uscată a acestora conține 50—80% nucleoproteide). În nucleele celulelor se disting anumite filamente, numite *cromosomi*, care se colorează deosebit de intens cu coloranți organici și sînt compuse aproape exclusiv din nucleoproteide (v. p. 750).

Spre deosebire de alte clase de proteide, grupele prostetice ale nucleoproteidelor, *acizii nucleici*, sînt compuși macromoleculari. Structura acizilor nucleici precum și rolul lor în sinteza proteinelor vor fi descrise în alt loc (v. cap. „Acizi nucleici. Coenzime nucleotidice").

Componentele proteice ale nucleoproteidelor, protaminele și histonele au caracter bazic (v. mai sus) și sînt legate de acizii nucleici ca săruri. Soluțiile nucleoproteidelor sînt foarte viscoase, ceea ce indică conformație alungită a particulelor, o concluzie ce se confirmă și prin alte metode. Au fost găsite greutăți moleculare de 1,6—2,3 milioane. Analiza cu raze X arată o perioadă de identitate de 3,3 Å pentru un rest de amino-acid, la fel ca în proteinele fibrilare extinse.

Virusuri. Încă de mult se știe că germenii anumitor boli infecțioase nu sînt opriți de filtrele cu pori fini care reține complet bacteriile. Lichidul conținînd un asemenea *virus* poate transmite boala după filtrare, deși nu se observă în el, la microscop, nici o ființă organizată. Printre maladiile produse de virusuri, unele sînt foarte răspîndite, de ex. turbarea, pojarul, variola, poliomielita, guturaiul, febra galbenă, febra aftoasă a bovinelor etc. De asemenea, unele îmbolnăviri ale plantelor, de ex. mozaicul tutunului, al fasolei și al tomatei se datoresc unor virusuri. Din clasa virusurilor fac parte și *bacteriofagii* sau virusurile bacteriilor.

Cercetarea virusurilor a înregistrat un mare progres, în 1935, cînd W. M. Stanley a reușit să izoleze în stare pură și să cristalizeze, prin metodele obișnuite folosite în chimia proteinelor, virusul mozaicului tutunului. Au putut fi cristalizate apoi și alte virusuri atît ale bolilor plantelor, cît și ale animalelor, stabilindu-se că sînt nucleoproteide.

Virusurile se comportă în unele privințe ca niște proteine, în altele ca ființe vii, ceea ce firește prezintă un mare interes biologic.

Greutățile moleculare ale virusurilor variază în limite largi: 400 000 la virusul febrei aftoase, 4,3 milioane la al febrei galbene, 39,4 milioane la al mozaicului tutunului și 300 milioane la un bacteriofag izolat din stafilococi. Fotografiile cu microscopul electronic arată că particulele virusului mozaicului tutunului au în stare umedă formă de bastoane, de 3000 Å lungime și 170 Å diametru.

Virusul mozaicului tutunului este compus din circa 5% acid ribonucleic și 95% proteină. Cercetări recente cu raze X și cu microscopul electronic au arătat că bastonașele de virus ale mozaicului tutunului sînt goale în interior, prezentînd în tot lungul lor o cavitate cu un diametru de circa 40 Å. În jurul acestui canal central este încolăcită o singură clice de acid ribonucleic, compusă din circa 8000 resturi de nucleotide (v. acolo). Spre exterior sînt fixate de aceste elice, în mod regulat, peste 2000 molecule de proteină, avînd fiecare gr. mol. 17 530. Fiecare moleculă de proteină conține o catenă polipeptidică unică, compusă din 158 de amino-acizi, a căror succesiune a fost determinată.

Virusul poliomielitei are o greutate moleculară de 5,5 milioane, din care 36% reprezintă conținutul în acid ribonucleic.

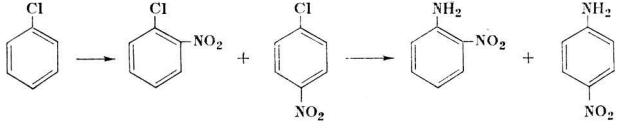
După purificare, respectiv cristalizare, virusurile păstrează, în mare măsură, capacitatea lor de a transmite boala. S-a putut stabili, prin îndepărtarea proteinei, că acidul nucleic (RNA, p. 747) este cel care transmite infecția (poartă informația, v. p. 752). Proteina poate fi înlocuită cu alte proteine, fără ca virusul să-și piardă activitatea. Pentru aceasta este suficient un număr mic de molecule de virus. În cazul virusului variolei și al unor bacteriofagi, infecția se transmite probabil printr-o singură moleculă de virus. Virusurile se înmulțesc numai în interiorul celulelor vii ale gazdei și nu se dezvoltă în medii de cultură de felul celor folosite pentru bacterii și nici în țesuturi moarte. După ce particula de virus pătrunde în celula gazdei, proteina acestei

celule dispare progresiv, iar în schimb virusul se înmulțește. La mozaicul tutunului s-a găsit, după patru zile de la inoculare, o cantitate de virus de circa un milion de ori mai mare decît cea introdusă. Virusul se folosește nu numai de proteina gazdei, ci și de energia produsă de procesele metabolice din celula gazdei, pentru a-și construi propria sa substanță. Virusurile se comportă deci ca niște paraziți foarte rudimentari, cu mare putere de reproducere, dar incapabili să declanșeze procesele metabolice producătoare de energie necesare sintezelor endoergice legate de această reproducere.

5. NITRO-DERIVAȚI ȘI ACIZI SULFONICI AI AMINELOR AROMATICE

Nitro-aniline. Anilina nu se poate nitra în condiții obișnuite, din cauza oxidabilității sale. Acetanilida, în schimb, dă prin nitrare un amestec de multă *p*-nitroacetanilidă și puțină *o*-nitroacetanilidă. Din aceste nitroacetanilide ușor de separat se obțin, prin hidroliză, nitroanilinele respective (vol. I).

o-Nitroanilina și *p*-nitroanilina pot fi obținute din *o*- respectiv *p*-clor-nitrobenzeni (preparați la rîndul lor prin nitrarea clorbenzenului) prin încălzirea acestor compuși, cu o soluție apoasă concentrată de amoniac, la 160—180° (despre activarea clorului în asemenea reacții nucleofile v. p. 40):



m-Nitroanilina se prepară prin reducerea parțială a *m*-dinitrobenzenului.

Metodele de mai sus pot fi extinse pentru prepararea dinitro- și trinitroanilinelor. Astfel, 2,4-dinitroanilina se prepară din 2,4-dinitro-clorbenzen și amoniac; despre 2,4,6-trinitroanilină sau *picramidă*, v. acolo.

Proprietăți. *o*-Nitroanilina formează cristale galbene-portocalii, cu p. t. 71°. Cristalele *m*-nitroanilinei (p. t. 114°) și ale *p*-nitroanilinei (p. t. 147°) sînt galbene.

Grupa nitro exercită în nitro-aniline un efect acidifiant asemănător celui din nitro-fenoli. De aceea, nitro-anilinele sînt *baze mai slabe* decît anilina și anume *o*-nitroanilina este baza cea mai slabă, iar *m*-nitroanilina este baza cea mai tare, din această serie (v. constantele de bazicitate, p. 25). Sărurile nitro-anilinelor sînt incolore.

Bazicitatea inegală a nitro-anilinelor permite separarea unui amestec al acestor amine, prin neutralizare parțială. Experiența următoare pune în evidență diferențele de bazicitate dintre nitro-aniline: cîte o soluție de 0,5 g din fiecare nitro-anilină, în 3 cm³ de acid sulfuric conc. se toarnă în 200 cm³ apă. *o*-Nitroanilina se precipită aproape complet, cristalizată, din soluție galbenă (hidroliză aproape totală); *p*-nitroanilina rămîne dizolvată, dar soluția devine galbenă (hidroliză parțială, ducînd la o cantitate de amină liberă suficientă pentru a colora soluția, dar neatingînd limita solubilității); *m*-nitroanilina rămîne dizolvată în soluție incoloră (nu se produce hidroliză).

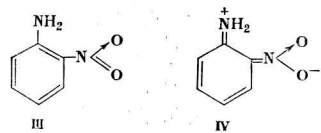
Efectele electronice produse de grupa NO_2 *în nitro-aniline.* Grupa NO_2 exercită, în nucleul aromatic, un efect $-I$ și un efect $-E$. Acest efect din urmă se amplifică mult cînd grupa NO_2 se află în poziția *orto* sau *para* față de o grupă NH_2, cu efect $+E$, de exemplu:

I II

În molecula reală, sistemul de electroni π este într-o mare măsură deplasat în sensul formulei II. Densitatea electronilor neparticipanți ai grupei NH_2, din *o-* și din *p*-nitroaniline, fiind astfel micșorată, bazicitatea acestor amine este redusă în comparație cu a anilinei. În *m*-nitroanilină, grupa NO_2 nu poate dezvolta un efect $-E$, ci numai un efect $-I$ asupra grupei NH_2; de aceea *m*-nitroanilina este o bază mai tare decît cei doi izomeri ai ei.

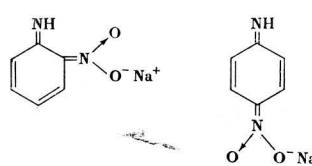
La majoritatea compușilor aromatici *para*-disubstituiți, momentul electric este egal cu suma momentelor electrice ale compușilor corespunzători monosubstituiți. În cazul *p*-nitroanilinei momentul electric ar trebui deci să fie egal cu suma momentului electric al nitrobenzenului (3,96 D) și al anilinei (1,52 D), adică 5,48 D. Experimental s-a găsit valoarea mai mare: 6,45 D, ceea ce dovedește o deplasare considerabilă a sistemului de electroni π, în sensul reprezentat prin formula II.

În mod similar trebuie să admitem că repartiția electronilor π în *o*-nitroanilină nu este corect reprezentată prin formula III, ci are loc o deplasare considerabilă în sensul formulei IV. La *m*-nitroanilină o deplasare similară nu este posibilă pentru motivul că nu pot exista *meta*-chinone.



III IV

o-Nitroanilina formează o sare, intens colorată roșu, iar *p*-nitroanilina o sare galbenă-brună, la tratare cu etoxid de sodiu sau potasiu în soluție alcoolică; *m*-nitroanilina nu formează o sare similară. Este probabil că cele două săruri colorate au structuri chinoide:



Tendința de formare a unor asemenea săruri este mai accentuată la dinitro- și la trinitro-aminele aromatice. Ca exemplu vom menționa *2,4,6,2′,4′,6′-hexanitro-difenilamina* (obținută prin nitrarea difenilaminei), a cărei sare de amoniu, stabilă în soluție apoasă, a fost folosită drept colorant, sub numele de *aurantia*.

Reacții. Grupa amino din nitro-aniline poate fi alchilată și acilată, dar cu atît mai greu cu cît molecula conține mai multe grupe nitro (cu cît bazicitatea este mai mică). Nitro-anilinele pot fi diazotate (cu atît mai greu cu cît sînt mai puțin bazice), diazotarea necesitînd, la unele nitro-amine aromatice, prezența acidului mineral în concentrație mare. Diazo-derivații obținuți din nitro-aniline au o mare putere de cuplare (vol. I). Prin fierbere cu alcalii, grupa NH_2 din *orto-* și *para*-nitroaniline se elimină ca amoniac, obținîndu-se nitro-fenolii corespunzători.

o-Nitroanilina și *p*-nitroanilina servesc la prepararea celor două fenilendiamine, iar *2,4-dinitroanilina* (p. t. 180°) servește la fabricarea unor coloranți de sulf.

N-Nitro-2,4,6-trinitro-N-metilanilina (cristale gălbui, p. t. 127°) este un exploziv întrebuințat sub numele de *tetril*. Se obține din dimetilanilină prin nitrare; în timpul acesteia se elimină oxidativ o grupă metil de la azot.

Acizi sulfonici ai anilinei. *Metode de preparare.* Prin sulfonarea anilinei, cu acid sulfuric în exces la 180°, se obține *acidul p-anilinsulfonic* sau *acidul sulfanilic*; o altă metodă de preparare constă în încălzirea sulfatului acid de anilină, în stare solidă, la aceeași temperatură (procedeul „coacerii"; vol. I).

În cel dintîi din aceste procedee ia naștere într-o anumită proporție și *acid m-anilinsulfonic* sau *acid metanilic*. Acest acid se formează la sulfonarea anilinei cu un exces de acid din cauză că, în aceste condiții, grupa NH_2 este în parte transformată în NH_3^+, și această grupă din urmă orientează substituția în *meta* (v. „Orientarea în substituția aromatică electrofilă"). Prin procedeul coacerii se formează însă numai acid sulfanilic, liber de izomeri.

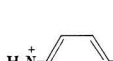
Acidul metanilic se obține cel mai bine din nitrobenzen prin sulfonare, urmată de reducerea grupei nitro.

Acidul o-anilinsulfonic sau *acidul ortanilic* se obține din *o*-nitro-clorbenzen, care trece prin tratare cu disulfură de sodiu în *o,o′*-dinitrodifenil-disulfură; aceasta, oxidată cu clor, într-un amestec de HCl cu HNO_3, dă clorura acidului *o*-nitro-benzensulfonic; prin hidroliză și reducere se formează apoi acid ortanilic.

Neformarea acidului ortanilic, în reacțiile de sulfonare directă ale anilinei, se datorește reversibilității acestei reacții și faptului că acidul sulfanilic este termodinamic mai stabil decît izomerul său *orto*.

Proprietăți. Acidul sulfanilic, un reprezentant caracteristic al acizilor amino-sulfonici aromatici, este greu solubil în apă rece, solubil în apă caldă și insolubil în alcool, eter și în ceilalți dizolvanți organici. Din apă, acidul sulfanilic cristalizează cu două molecule de apă de cristalizare, pe care le pierde prin expunere la aer. Acidul sulfanilic nu are un punct de topire propriu-zis, ci se descompune pe la 280—300°, înnegrindu-se.

Comportarea aceasta se datorește structurii de sare internă sau *amfion*, a acestui compus:



Spre deosebire de amino-acizii carboxilici, aciditatea grupei sulfonice întrece însă mult, la acizii amino-sulfonici, bazicitatea grupei aminice. De aceea, acizii amino-sulfonici aromatici, ca de exemplu acidul sulfanilic, se comportă ca acizi tari și pot fi titrați în mod obișnuit, cu hidroxizi alcalini, în soluție apoasă. În soluție bazică, amfionul se transformă într-un anion:

$$^{-}O_3S—C_6H_4—\overset{+}{N}H_3 + HO^- \longrightarrow {}^{-}O_3S—C_6H_4—NH_2 + H_2O$$

Dimpotrivă, în soluție acidă *nu* se formează un cation:

$$H_3\overset{+}{N}—C_6H_4—SO_3^- + H^+ \not\longrightarrow H_3\overset{+}{N}—C_6H_4—SO_3H$$

Grupa sulfonică, SO_3H, este puternic acidă și în consecință ea este ionizată complet în soluție apoasă și există deci în astfel de soluții numai sub forma SO_3^-, iar grupa aminică apare în forma NH_3^+. Din cauza aceasta, acidul sulfanilic nu formează săruri cu acizii și nu poate fi acetilat cu anhidridă acetică (nu conține grupa NH_2); sarea de sodiu a acidului sulfanilic (ușor solubilă în apă) poate fi însă ușor acetilată (conține grupa NH_2).

Prin diazotare, acidul sulfanilic trece în *acidul diazobenzensulfonic:*

$$^{-}O_3S—C_6H_4—\overset{+}{N}H_3 \xrightarrow{+HNO_2+HCl} {}^{-}O_3S—C_6H_4—\overset{+}{N}\equiv N$$

Substanța aceasta are ca și acidul sulfanilic structură de amfion; ea se precipită în reacția de mai sus sub formă de cristale incolore, greu solubile în apă rece. Aceste cristale sînt mai stabile decît sărurile de diazoniu obișnuite și pot fi conservate cîtva timp fără descompunere; în stare uscată explodează însă slab, la frecare sau lovire.

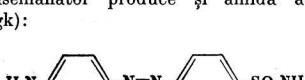
Acidul diazobenzensulfonic dă reacțiile normale de înlocuire și de cuplare ale diazo-derivaților aromatici. Prin tratare cu hidroxid de sodiu sau de potasiu, se obține diazotatul corespunzător, care apare într-o *formă normală* și o *formă izo*, la fel ca diazotații aminelor aromatice simple:

$$NaO_3S—C_6H_4—N=N—ONa$$

Prin reducerea acidului diazobenzensulfonic se obţine *acidul fenilhidrazin-p-sulfonic.*

Acizii sulfanilic şi metanilic sînt produşi intermediari importanţi în fabricarea coloranţilor azoici. Aceeaşi întrebuinţare o au şi acizii sulfonici ai naftilaminelor.

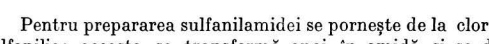
Sulfanil-amide („sulfamide") cu acţiune antimicrobiană. S-a observat (în 1934) că un colorant azoic, *prontosilul roşu*, înrudit cu colorantul crisoidina, are efect curativ în îmbolnăvirile provocate de bacterii. Un efect asemănător produce şi amida acidului sulfanilic, *prontosilul alb* (Domagk):



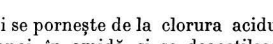
Prontosil roşu

Sulfanilamidă (Prontosil alb)

Pentru prepararea sulfanilamidei se porneşte de la clorura acidului acetilsulfanilic; aceasta se transformă apoi în amidă şi se deacetilează:



Sulfanil-2-aminotiazol (Sulfatiazol)

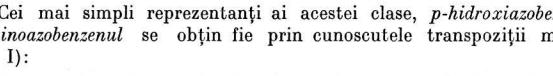


Sulfanil-2-aminopirimidină (Sulfadiazină)

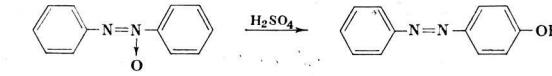
Prin descoperirea activităţii terapeutice a sulfamidelor, *chimioterapia* a făcut un mare progres. Spre deosebire de unele substanţe numite *bactericide* sau *antiseptice*, care omoară microorganismele de obicei prin denaturarea proteinelor lor, sulfamidele au o acţiune *bacteriostatică*. Acţiunea aceasta constă în inhibarea anumitor reacţii indispensabile ale vieţii bacteriilor, ceea ce are ca rezultat oprirea înmulţirii acestora. În speţă, sulfanilamida şi celelalte sulfamide împiedică acţiunea acidului *p*-aminobenzoic (vitamină H'), o substanţă indispensabilă pentru viaţa microorganismelor (D. D. Woods, 1940). Sulfamidele sînt deci *antagonişti* ai acidului *p*-aminobenzoic. Se crede că sulfanilamida ia locul acidului *p*-aminobenzoic, în sinteza biochimică a unui compus mai complicat, cu funcţiune de coenzimă *(acidul folic)*.

6. HIDROXI-AZO- ȘI AMINO-AZO-DERIVAȚI AROMATICI (COLORANȚI AZOICI)

Cei mai simpli reprezentanți ai acestei clase, *p-hidroxiazobenzenul* și *p-aminoazobenzenul* se obțin fie prin cunoscutele transpoziții moleculare (vol. I):

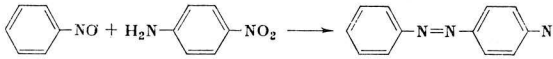


Azoxibenzen — *p*-Hidroxiazobenzen

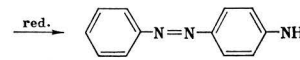


Diazoaminobenzen — *p*-Aminoazobenzen

fie prin condensarea unor nitrozo-derivați cu amine primare aromatice, de exemplu:



Nitrozobenzen — *p*-Nitroanilină — *p*-Nitroazobenzen



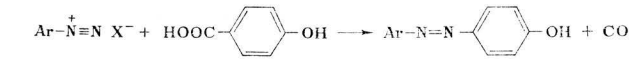
p-Aminoazobenzen

Cea mai importantă metodă de preparare a azo-derivaților este însă *reacția de cuplare* a compușilor diazoici aromatici, cu fenoli sau cu amine aromatice (Y = OH, NH_2, NHR sau NR_2):

Principalele fapte în legătură cu reacția de cuplare și cu mecanismul ei au fost discutate înainte (vol. I). Aici urmează unele completări.

Fenolii și aminele din seria benzenului cuplează cu predilecție în poziția *para*, față de hidroxilul fenolic sau de grupa aminică. Atunci cînd această poziție este ocupată prin grupe cum sînt CH_3 sau CH_3O, cuplarea poate avea loc și în *orto*. Unii substituenți cum sînt grupele COOH și SO_3H,

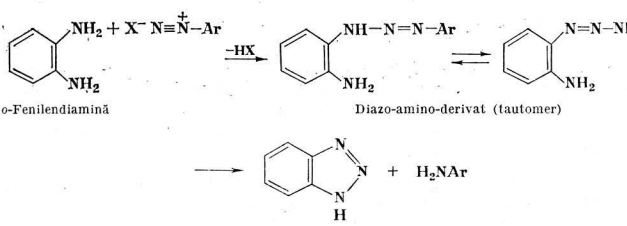
situați în *para* față de grupa orientantă, sînt eliminați în reacția de cuplare:



În seria naftalinei, cuplarea are loc preferențial în poziția α. Așa de exemplu, α-naftolul cuplează în poziția 4; cînd aceasta este ocupată, cuplează însă în poziția 2. β-Naftolul cuplează în poziția 1 (sau α). α-Naftilamina cuplează în poziția 4, dar uneori și în poziția 2 mai ales cu diazo-derivați înzestrați cu mare putere de cuplare. β-Naftilamina cuplează numai în poziția 1. Cînd această poziție este ocupată cu grupe ca COOH, SO_3H, CH_3NH sau halogen, aceste grupe sînt eliminate. Amino-naftolii dau produși de cuplare diferiți în mediu acid și în mediu alcalin: în primul caz cuplarea este orientată de grupa NH_2, în cel de-al doilea, de grupa OH (v. vol. I și mai departe).

Prin acilarea grupei NH_2 a aminelor, acestea pierd facultatea de a cupla (excepție fac însă unele amine acilate din seria naftalinei, cum sînt N-acetil- și N-benzoil-α-naftilamina, care cuplează încet).

Resorcina și *m*-fenilendiamina cuplează cu diazo-derivați dînd mono-, bis- și chiar trisazo-derivați, după cantitatea de diazo-derivat utilizată; cuplarea are loc în pozițiile 4, 6 și 2. *p*-Fenilendiamina (la fel ca și hidrochinona) cuplează greu cu diazo-derivați. *o*-Fenilendiamina formează un diazo-amino-derivat, care se transformă în benzotriazol cu eliminarea unei molecule de amină primară aromatică:



În orice reacție de cuplare se pornește de la o amină aromatică diazotabilă *(componentă diazotabilă)* și de la o moleculă capabilă de a cupla *(componentă de cuplare)*. Cum aceste componente pot fi variate în mod aproape nelimitat, numărul combinațiilor obținute pe această cale este foarte mare.

Intermediari în industria de coloranți azoici. Fabricarea coloranților azoici comportă două mari operații: *a.* sinteza unor compuși aromatici

putînd servi drept componente diazotabile, respectiv drept componente de cuplare; *b.* combinarea acestor compuși, cu ajutorul reacțiilor de diazotare și cuplare, pentru a obține coloranții azoici propriu-ziși. Este evident că aceiași intermediari pot da naștere, prin diverse combinări reciproce, la un număr mare de coloranți diferiți.

Drept componente diazotabile pot servi cele mai variate monoamine și diamine primare aromatice din seria benzenului și a naftalinei, precum și derivați ai lor, în special acizi sulfonici, nitro-derivați etc. Multe dintre aceste substanțe au fost descrise în capitolele precedente ale acestei cărți. Drept componente de cuplare se utilizează pe scară mare acizi sulfonici ai naftolilor și naftil-aminelor. Citiva dintre acești intermediari sînt formulați în schema de la pagina 447, unde se pot vedea și reacțiile prin care se obțin. Unul dintre intermediarii cei mai importanți este acidul 1-amino-8-naftol-3,6-disulfonic, numit în industrie *acidul H*, care servește în sinteza a numeroși coloranți azoici albaștri, verzi și negri. În al doilea rînd trebuie menționat acidul 2-amino-8-naftol-6-sulfonic sau *acidul γ*, de la care derivă de asemenea numeroși coloranți cu nuanțe foarte variate, în special coloranți negri direcți pentru bumbac. În schema de la pagina 447 se indică două căi de preparare pentru acidul γ, una pornind de la β-naftilamină, alta de la acidul G, care la rîndul său se obține din β-naftol, prin sulfonare. Prima metodă este mai simplă și a fost aplicată multă vreme; astăzi se preferă însă metoda a doua, fiindcă aceasta evită lucrul cu β-naftilamina toxică (producătoare de cancer al veziculei urinare). Despre alți intermediari ai coloranților azoici, necuprinși în schema alăturată, se va vorbi cu ocazia descrierii coloranților respectivi.

Coloranți azoici. Produșii reacțiilor de cuplare ale aminelor aromatice diazotate cu diferite componente de cuplare sînt *derivați ai azobenzenului* și, în consecință, sînt colorați. Culoarea acestor compuși variază cu natura, numărul și poziția substituenților din moleculă, în special cu a grupelor hidroxil și amino (grupe auxocrome, v. „Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici"). Se cunosc coloranți azoici cu toate culorile și nuanțele posibile, de la galben și roșu pînă la albastru și negru.

Din cauza frumuseții culorilor și a ușurinței cu care se obțin, coloranții azoici sînt fabricați și utilizați pe scară mare (producția de coloranți azoici atingînd circa 50% din întreaga producție de coloranți). În cele ce urmează nu vor putea fi menționați decît puțini reprezentanți din principalele clase de coloranți azoici fabricați industrial.

Pentru recunoașterea și identificarea coloranților azoici este de mare folos determinarea spectrului de absorbție în regiunea vizibilă și ultravioletă.

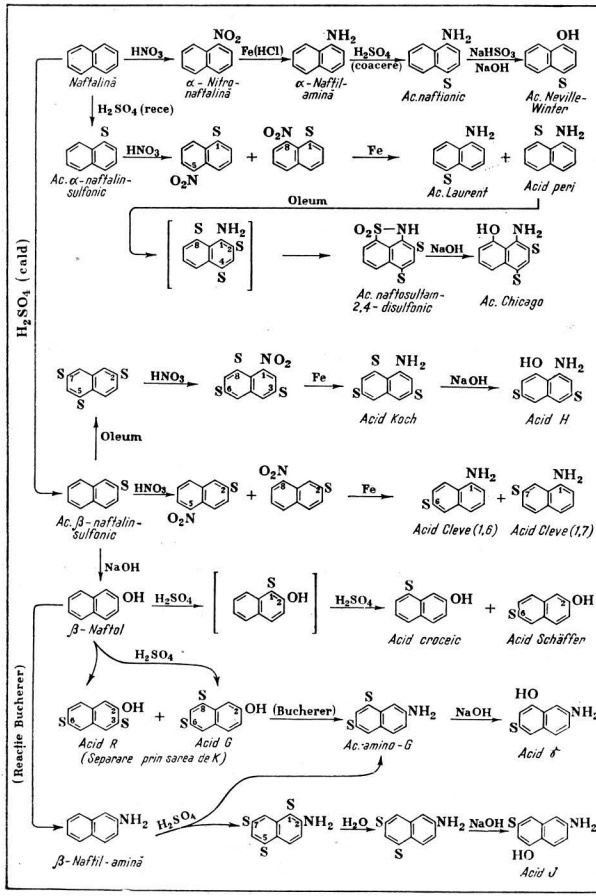
O metodă chimică mult aplicată constă în ruperea reductivă a legăturii azo, cu agenți reducători puternici, cum sînt ditionitul de sodiu, acidul iodhidric, staniul și acidul clorhidric sau hidrogenul activat catalitic. Se obțin astfel amine primare, mai ușor de identificat decît colorantul inițial. Astfel, din *p*-aminoazobenzen se obțin anilină și *p*-fenilendiamină:

$$C_6H_5—N=N—C_6H_4—NH_2 \longrightarrow C_6H_5—NH_2 + H_2N—C_6H_4—NH_2$$

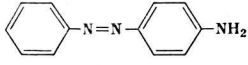
1. **Coloranți monoazoici bazici.** *p-Aminoazobenzenul, galbenul de anilină*, cristale galbene cu p. t. 127° (prepararea, vol. I). Clorhidratul apare în două forme, una galbenă, alta albastră ca oțelul; în soluție apoasă este

Cițiva intermediari din industria coloranților azoici

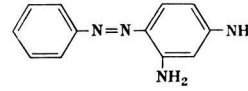
S = SO_3H



albastru-roșiatic. Galbenul de anilină, cel mai vechi colorant azoic, nu se mai întrebuințează în vopsitoria textilă, fiind prea puțin rezistent. Baza liberă servește însă la fabricarea unor coloranți disazoici, a unor induline și a *p*-fenilendiaminei (v. reacția mai sus).



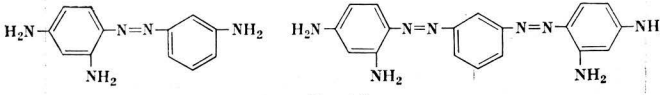
Galben de anilină



Crisoidină

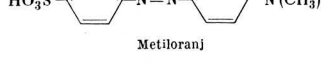
Crisoidina se obține prin cuplarea anilinei diazotate, cu *m*-fenilendiamină. În soluție este galben-portocalie; clorhidratul formează cristale negre. Este puțin rezistentă la lumină.

Vesuvina (Brun-Bismark) este amestecul clorhidraților celor două combinații din formulele de mai jos. Se obține din *m*-fenilendiamină, prin diazotare cu o cantitate insuficientă de acid azotos și cuplare cu ea însăși. Servește în mari cantități la fabricarea cernelei de tipar cafenii și pentru colorarea pielii.



Vesuvină

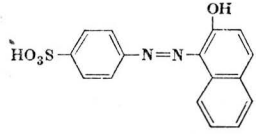
2. **Coloranți monoazoici acizi.** *Metiloranjul*, *heliantina* sau *oranj III*, obținut prin cuplarea acidului diazobenzensulfonic (acid sulfanilic diazotat) cu dimetilanilină, este galben-portocaliu în soluție neutră și alcalină, și roșu în soluție acidă (privitor la aceste variații de culoare, v. p. 477). Metiloranjul este mult întrebuințat ca indicator. Domeniul de viraj al culorii este situat între *pH* 3,1—4,5.



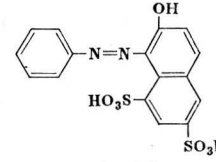
Metiloranj

Oranj II, β-naftoloranj, se obține prin cuplarea acidului sulfanilic diazotat cu β-naftol. Este cel mai întrebuințat colorant portocaliu, fiind relativ rezistent la lumină. Sarea de bariu, insolubilă, servește pentru colorarea hîrtiei și ca pigment pentru cerneluri de tipar. Colorantul numit *oranj I* se fabrică în mod similar din acid sulfanilic și α-naftol.

Oranj G, obținut din anilină diazotată și acidul G, vopsește lîna în nuanțe galben-portocalii, relativ rezistente la lumină și călcat.

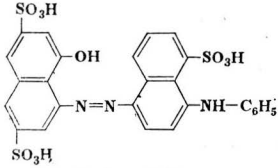


Oranj II

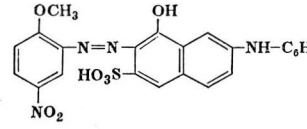


Oranj G

Asemănător acestui colorant din urmă este *ponceau 2G*, care se fabrică prin cuplarea anilinei diazotate cu acid R. Mai menționăm *albastru acid R*, rezultat din acid H diazotat și cuplat cu acid fenil-peri și *brunul supramin R*, obținut prin cuplarea alcalină a 4-nitro-2-anisidinei diazotate cu acid fenil-γ:



Albastru acid R

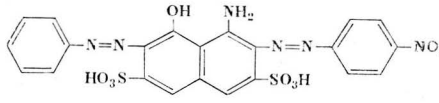


Brun supramin R

Ambii acești coloranți vopsesc din baie neutră și pot servi deci și pentru stofe mixte, de lînă și bumbac; sînt rezistenți la lumină și spălat.

3. **Coloranți disazoici și polikisazoici.** Se pot obține coloranți cu două sau mai multe grupe N=N în moleculă, prin diferite variante ale reacției de cuplare. Majoritatea sînt coloranți direcți (substantivi) pentru bumbac, dar totodată mulți dintre ei sînt coloranți acizi pentru lînă sau coloranți de mordanți.

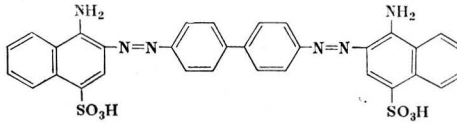
a. Coloranți de tipul: **D→C←D** (în această formulă D reprezintă componenta diazotabilă, iar C componenta de cuplare). Formarea acestor coloranți este posibilă atunci cînd componenta de cuplare are două poziții reactive. Un exemplu reprezentativ este *naftol-albastru-negru B* (negru acid ATT), obținut prin cuplarea acidului H (p. 447), întîi cu *p*-nitroanilină diazotată, în soluție acidă, apoi cu anilină diazotată, în soluție bazică:



Naftol-albastru-negru B

Colorantul acesta este mult utilizat pentru vopsirea în negru a lînei. Prin reducerea grupei nitro se obține un produs verde, care se transformă prin diazotare și cuplare în alți coloranți valoroși.

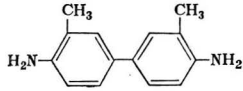
b. Coloranți de tipul: **C←D→C** se obțin prin dublă diazotare („tetrazotare") a unei diamine și cuplare. Drept componentă diazotabilă se utilizează, pe scară mare, benzidina și unii derivați ai ei. Primul colorant din această clasă și totodată primul colorant substantiv obținut (Böttiger, 1884) este *roșul Congo* ce ia naștere prin cuplarea benzidinei diazotate cu acid naftionic:



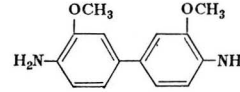
Roșu Congo

Roșul Congo virează cu acizii tari în albastru, de aceea este utilizat ca indicator pentru acizii minerali în prezența acizilor organici. Este însă mult folosit și pentru vopsirea pînzelor de bumbac ieftine.

În locul benzidinei se utilizează, în sinteze de coloranți direcți, și unii derivați substituiți ai ei, ca:



o-Tolidină



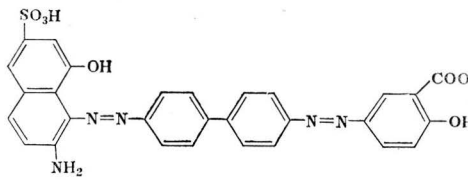
o-Dianisidină

Exemple de coloranți direcți benzidinici:

Benzopurpurină 4B: acid naftionic ← *o*-tolidină → acid naftionic (roșu albăstrui)

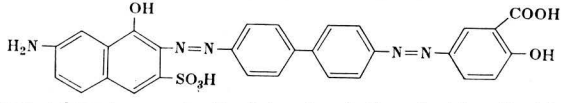
Benzopurpurină 10B: acid naftionic ← *o*-dianisidină → acid naftionic (roșu carmin)

Roșu-diamin-rezistent F: acid γ $\xleftarrow[\text{(acid)}]{(2)}$ benzidină $\xrightarrow[\text{(bazic)}]{(1)}$ acid salicilic
(Roșu direct M)



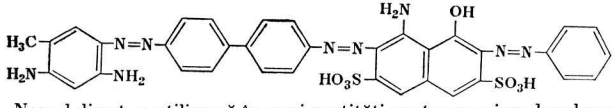
Rezistența acestui colorant vopsit pe bumbac crește mult prin cromare ulterioară (v. mai departe). Poate fi vopsit și pe lină mordansată cu săruri de crom, precum și pe semilină (lină-bumbac) și piele.

Maron-diamin M: acid γ $\xleftarrow[\text{(bazic)}]{(2)}$ benzidină $\xrightarrow[\text{(bazic)}]{(1)}$ acid salicilic



Acest colorant vopsește direct bumbacul, lina și pielea. Rezistența sa se îmbunătățește mult prin developare (v. mai departe).

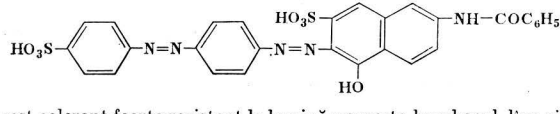
Negru direct RW: *m*-toluilendiamină $\xleftarrow[\text{(acid)}]{(3)}$ benzidină $\xrightarrow[\text{(acid)}]{(1)}$ acid H $\xleftarrow[\text{(bazic)}]{(2)}$ anilină



Negrul direct se utilizează în mari cantități pentru vopsirea bumbacului, semilinei și pielei.

c. Coloranți de tipul: **D→C→C** se obțin prin cuplarea unei sări de diazoniu cu o amină primară, obținîndu-se un amino-azo-derivat, care la rîndul său poate fi diazotat și cuplat cu o nouă componentă de cuplare, de exemplu:

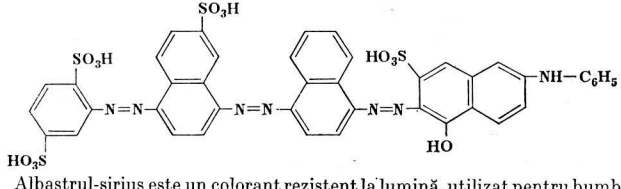
Roșu-sirius 4B: acid sulfanilic → anilină → acid J N-benzoilat



Acest colorant foarte rezistent la lumină vopsește bumbacul, lina și pielea. Prin metoda aceasta se obțin și coloranți trisazoici, cum este:

Albastru-sirius G:

acid 2,5-anilindisulfonic → acid Cleve (1,7) → α-naftilamină → acid fenil-J

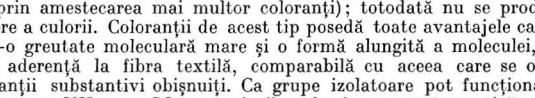


Albastrul-sirius este un colorant rezistent la lumină, utilizat pentru bumbac.

Prezența a două grupe N=N, și mai mult încă a trei asemenea grupe, în pozițiile 1,4, conjugate prin intermediul unui nucleu aromatic, produce o închidere a culorii, după cum reiese din compararea coloranților: metiloranj, roșu-sirius și albastru-sirius, formulați mai sus. Introducerea a două grupe N=N, în pozițiile 2,7 ale naftalinei, provoacă în mod asemănător o închidere considerabilă a culorii. Astfel acidul H cuplat (alcalin) cu anilină diazotată (în poziția 2 față de grupa HO) dă un colorant roșu închis, în timp ce introducerea unei a doua grupe azo, în poziția 7 (prin cuplare acidă, ca în colorantul negru direct RW), duce la un compus albastru închis sau negru. Acest efect de închidere a culorii este rezultatul lungirii sistemului conjugat în care are loc absorbția luminii.

d. Coloranți disazoici cu sistem cromofor întrerupt. Dacă într-un colorant conținînd mai multe grupe N=N sistemul conjugat este întrerupt printr-o grupă ce nu ia parte la conjugare („grupă izolatoare"), fiecare porțiune a moleculei se comportă ca un sistem cromofor izolat. Spectrele de absorbție ale celor două grupe cromofore din moleculă se suprapun, obținîndu-se astfel efecte favorabile asupra nuanței colorantului (efecte ce nu se pot realiza prin amestecarea mai multor coloranți); totodată nu se produce o închidere a culorii. Coloranții de acest tip posedă toate avantajele care rezultă dintr-o greutate moleculară mare și o formă alungită a moleculei, anume o bună aderență la fibra textilă, comparabilă cu aceea care se observă la coloranții substantivi obișnuiți. Ca grupe izolatoare pot funcționa: —O—, —CO— , —NH—, $-SO_2-$, *m*-fenilen, dar importanță practică au mai ales grupa de uree, —NH—CO—NH—, și inelul triazinic.

Un exemplu este *galbenul-sirius G* obținut prin condensarea cu fosgen a două molecule dintr-un colorant monoazoic (preparat la rîndul lui din acid *m*-aminobenzoic diazotat și cuplat cu *o*-anisidină):

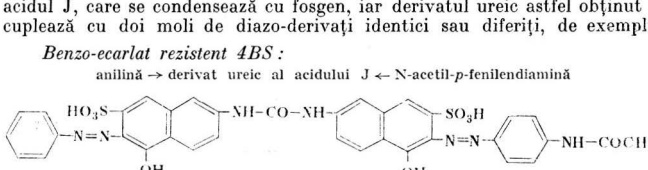


Galben-sirius G

O altă cale pentru obținerea coloranților de acest tip pornește de la acidul J, care se condensează cu fosgen, iar derivatul ureic astfel obținut se cuplează cu doi moli de diazo-derivați identici sau diferiți, de exemplu:

Benzo-ecarlat rezistent 4BS :

anilină → derivat ureic al acidului J ← N-acetil-*p*-fenilendiamină



Coloranții de acest tip sînt deosebit de rezistenți și servesc la vopsitul bumbacului, mătăsii, pielii, iar unii și a semilinei.

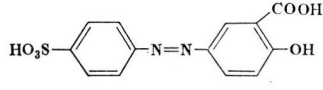
4. **Coloranți azoici de mordanți.** Unii coloranți azoici au proprietatea de a forma complecși metalici deosebit de stabili și greu solubili. Operația aceasta, numită în industrie mordansare, mărește rezistența colorantului la spălare și la lumină, de aceea se practică pe scară mare.

Dintre toate metalele care formează complecși, numai cromul și cuprul au aplicații în clasa coloranților azoici, și anume, pentru coloranții lînii numai cromul, pentru coloranții de bumbac ambele metale, dar mai mult cuprul.

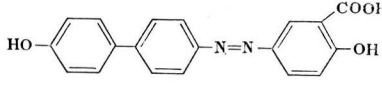
Sînt două clase mai importante de coloranți azoici de mordanți: *a.* coloranți cu un rest de acid salicilic în moleculă și *b.* coloranți cu grupe HO, NH_2 sau COOH în poziția *orto* față de grupa N=N. Din această clasă din urmă au importanță practică mai ales compușii *o,o'*-dihidroxi-azoici (în care însă una din grupele OH poate fi înlocuită cu NH_2 sau COOH).

Coloranții azo-salicilici se obțin folosind acid salicilic drept componentă de cuplare, după cum se poate vedea din următoarele exemple alese dintr-un foarte mare număr de coloranți:

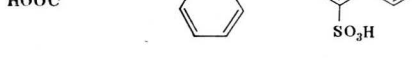
Galben-acid cromabil: acid sulfanilic → acid salicilic



Diamant-flavin G: 4-hidroxi-4'-aminobifenil → acid salicilic



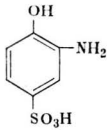
Negru diamant F: acid 5-aminosalicilic → α-naftilamină → acid Neville-Winther



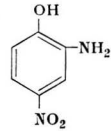
Acest colorant disazoic colorează lîna, după cromare ulterioară, într-un negru deosebit de frumos.

Coloranții *o,o'*-dihidroxi-azoici se obțin din *o*-amino-fenoli prin diazotare și cuplare cu componente astfel alese încît grupa N=N să ocupe po-

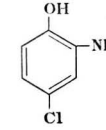
ziția *orto* față de o grupă HO. Printre amino-fenolii folosiți drept componente diazotabile în aceste sinteze se numără:



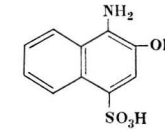
Acid 2-aminofenol-4-sulfonic



4-Nitro-2-aminofenol



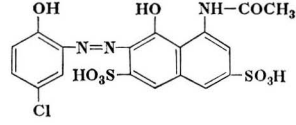
4-Clor-2-aminofenol



Acid 1-amino-2-naftol-4-sulfonic

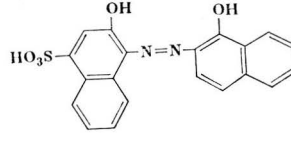
Vom menționa doi coloranți acizi cromabili (pentru lînă):

Albastru acid de crom 2K : 4-clor-2-aminofenol → acid H acetilat



Vopsește lîna portocaliu, iar după cromare albastru.

Albastru-negru-eriocrom B : acid 1-amino-2-naftol-4-sulfonic → α-naftol



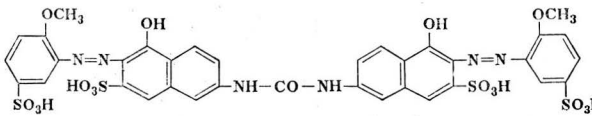
Remarcabilă în această reacție este cuplarea în poziția *orto* a α-naftolului. Un colorant înrudit este *negrul-eriocrom A* (cu o grupă NO_2 în poziția 6 a componentei diazotabile și β-naftol drept componentă de cuplare).

Procedeul obișnuit de „cromare" constă în tratarea lînii, după vopsire, cu dicromat de sodiu. Acesta se reduce pe socoteala unei părți din colorant (și desigur și a fibrei) trecînd în crom trivalent, care se combină complex. Unii din coloranții de crom permit mordansarea concomitentă cu vopsirea, prin adăugare de dicromat de sodiu și sulfat de amoniu în baia de vopsire (procedeul metacrom). De asemenea se răspîndesc din ce în ce mai mult coloranți solubili, conținînd crom legat complex. Printre coloranții din această categorie din urmă se numără produșii de cuplare ai acidului 1-amino-2-naftol-4-sulfonic cu diferiți naftoli și unii coloranți în care componenta de cuplare este fenil-metil-pirazolona sau anilida acidului acetilacetic.

Procedeul „cuprării" (cu o soluție de sulfat de cupru) după vopsire se aplică la bumbac colorat cu mulți din coloranții substantivi menționați înainte, posedînd

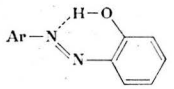
grupe HO în poziția *orto* față de grupa azo. Vom mai menționa aici un colorant caracteristic modern:

Sirius-rubin-rezistent BBL:



În fabricarea acestui colorant se pornește de la colorantul monoazoic obținut prin diazotarea acidului 2-aminoanisol-4-sulfonic și cuplare cu acid J. Acest produs se transformă în complexul cupric și apoi se condensează cu fosgen spre a obține colorantul final, care se distinge printr-o excepțională rezistență la lumină.

Structura complecșilor metalici ai coloranților azoici. Azo-derivații simpli nu formează complecși cu metalele. Această proprietate apare numai atunci cînd molecula conține o grupă HO în poziția *orto* față de grupa N=N. Derivații *o*-hidroxi-azoici arată toate semnele unei legături de hidrogen interne:



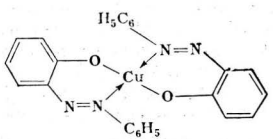
Ca și alți compuși de acest tip, mulți dintre ei sînt insolubili în alcalii, nu se metilează cu diazometan, se alchilează numai cu greu la grupa HO și reacționează foarte încet cu izocianatul de fenil.

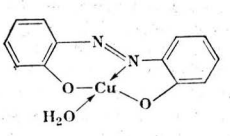
Compușii metalici ai coloranților (numiți în industrie și „lacuri colorante") sînt complecși interni ciclici sau *complecși chelatici*. Aceasta explică marea lor stabilitate (L. Ciugaev, 1907; A. Werner, 1908; P. Pfeiffer, 1911).

Cromul trivalent are, în complecșii săi, numărul de coordinație 6. Legăturile au o orientare octaedrică în jurul atomului de crom central (fiindcă provin prin hibridizarea orbitalilor $3d^2$, $4s$ și $4p^3$). Cuprul bivalent are numărul de coordinație 4, iar configurația complecșilor este, cu mare probabilitate, plană (hibridizare $3d$, $4s$ și $4p^2$).

Complecșii metalici ai coloranților *o*-hidroxi-azoici iau naștere prin înlocuirea hidrogenului fenolic cu un atom de metal și prin contribuția unei perechi de electroni neparticipanți ai unuia din atomii de azot.

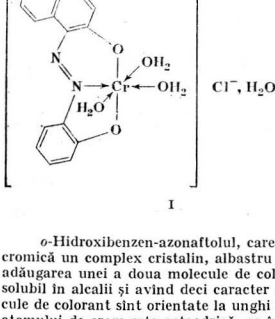
La formarea complexului cu cuprul participă două molecule de colorant monohidroxi-azoic, dar o singură moleculă de colorant dihidroxi-azoic:



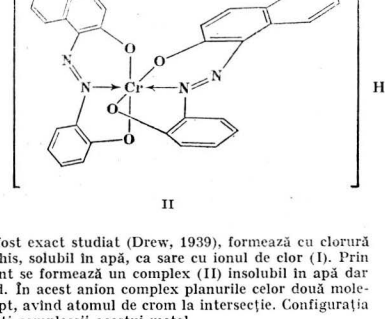


În cazul acesta din urmă cuprul este legat covalent de ambele grupe hidroxil și mai contribuie și o moleculă de apă (sau eventual de anilină sau piridină) la completarea numărului de electroni din jurul atomului de cupru. Complexul acesta, care cuprinde un inel de șase și unul de cinci atomi, este lipsit de tensiune și aproape plan.

O singură grupă hidroxil în poziția *orto* nu este suficientă pentru a forma un complex chelatic stabil al cromului. Acest metal (sub formă de $CrCl_3$) formează cu coloranții *o,o'*-dihidroxi-azoici două tipuri de complecși reprezentați prin formulele de mai jos:



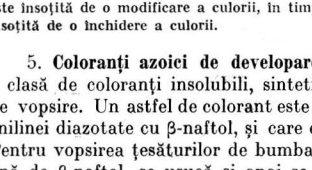
I

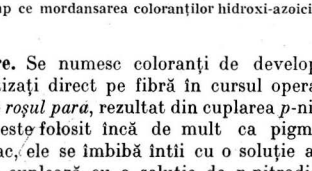


II

o-Hidroxibenzen-azonaftolul, care a fost exact studiat (Drew, 1939), formează cu clorură cromică un complex cristalin, albastru închis, solubil în apă, ca sare cu ionul de clor (I). Prin adăugarea unei a doua molecule de colorant se formează un complex (II) insolubil în apă dar solubil în alcalii și având deci caracter acid. În acest anion complex planurile celor două molecule de colorant sînt orientate la unghi drept, având atomul de crom la intersecție. Configurația atomului de crom este octaedrică, ca în toți complecșii acestui metal.

Coloranții azosalicilici formează complecși chelatici la grupa salicilică:



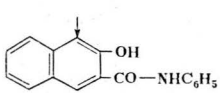


După cum se vede, la formarea acestor complecși nu participă grupa cromoforă N=N ca în cazul coloranților *o*-hidroxi-azoici. De aceea, mordansarea coloranților azosalicilici nu este însoțită de o modificare a culorii, în timp ce mordansarea coloranților hidroxi-azoici este însoțită de o închidere a culorii.

5. **Coloranți azoici de developare.** Se numesc coloranți de developare o clasă de coloranți insolubili, sintetizați direct pe fibră în cursul operației de vopsire. Un astfel de colorant este *roșul para*, rezultat din cuplarea *p*-nitroanilinei diazotate cu β-naftol, și care este folosit încă de mult ca pigment. Pentru vopsirea țesăturilor de bumbac, ele se îmbibă întîi cu o soluție alcalină de β-naftol, se usucă și apoi se cuplează cu o soluție de *p*-nitrodiazobenzen („se developează"). Cum operația aceasta se face în soluție rece, în prezența gheții, și nu în soluții calde ca în vopsirea obișnuită, coloranții de acest tip au fost numiți și „coloranți de gheață". Un nume mai nou este acela de *azotoli*. Procedeul acesta este mult utilizat în imprimeria textilă.

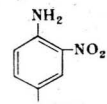
Folosirea β-naftolului drept componentă de cuplare prezintă dificultăți de aplicare, din cauza substantivității reduse a acestei substanțe. Colorațiile obținute, deși frumoase, sînt lipsite de variație și rezistență. Neajunsurile acestea au fost înlăturate prin folosirea, drept componentă de cuplare, a anilidei acidului 2-hidroxi-3-naftoic (v. acolo), numită *naftol AS*. Compusul acesta este substantiv pentru bumbac și dă prin cuplare cu compuși diazoici (în poziția notată cu o săgeată) coloranți cu nuanțe de o excepțională vioiciune, avînd rezistențe comparabile cu ale coloranților de cadă din seria antrachinonei.

Prin introducere de substituenți în molecula naftolului AS sau prin folosirea altor componente de cuplare (așa-numiți „naftoli") și prin varierea componentei diazoice (numită „bază") se obțin coloranți de nuanțe diferite. Se formulează aici cîteva „baze", mai des utilizate:

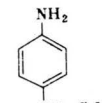


Naftol AS

Bază de oranj rezistent GC



Bază de bordeaux rezistent GP



Bază de albastru variamin RT

Această importantă clasă de coloranți rezistenți cuprinde mai ales coloranți cu nuanțe deschise (galben, portocaliu, roșu, brun); pentru verde și albastru sînt preferați coloranții de cadă și cei ftalocianinici.

Pentru facilitarea procesului de vopsire cu „naftoli" se fabrică diazo-derivați „stabilizați", care se livrează de către fabricile de coloranți amestecați cu „naftoli". Acești diazo-derivați „stabilizați" sînt fie antidiazotați (vol. I), fie, în procedeul numit *rapidogen*, diazo-amino-derivați. Prin tratarea pînzei vopsite cu vapori de acid formic sau acetic (la antidiazotați chiar numai sub acțiunea bioxidului de carbon din aer), compușii aceștia se transformă în săruri de diazoniu care cuplează imediat cu „naftolul" prezent. Se utilizează de asemenea săruri duble stabile ale sărurilor de diazoniu cu săruri metalice, de exemplu cu $ZnCl_2$.

Alte două clase importante de coloranți azoici sînt *coloranții pirazolonici* și *coloranții tiazolici*, ambii cu inele heterociclice în moleculele lor (v. acolo).

Generalități despre coloranți și despre procedeele de colorare. I. *Principalele clase de coloranți.* După structura lor chimică, coloranții aparțin claselor celor mai diverse de compuși organici. Cîteva clase mai importante de coloranți sintetici sînt:

1. Coloranții nitrici și nitrozofenolici
2. Coloranții azoici
3. Coloranții hidroxi- și aminochinonici (naftochinone, antrachinone etc.)
4. Indofenolii și indaminele
5. Coloranții oxazinici, tiazinici și fenazinici
6. Coloranții di- și trifenilmetanici
7. Coloranții xantenici și acridinici
8. Ftalocianinele
9. Indigoidele
10. Coloranții cianinici

Acestora li se alătură cîteva clase de coloranți naturali: de exemplu *coloranții porfinici* din sînge și din frunzele verzi, *coloranții antocianici*, roșii și albaștri, din flori, *coloranții flavonici*, galbeni, din flori și unele *carotinoide*. Diferitele clase de coloranți naturali și sintetici vor fi tratate în capitolele următoare, la locul indicat de structura lor.

O problemă atrăgătoare este găsirea relațiilor dintre structura și culoarea substanțelor colorate.

În mod obișnuit, mai ales în industrie, coloranții organici nu se clasifică după structura lor chimică, ci pe baza unor considerații impuse de utilizările lor, mai ales de procedeele de vopsire.

II. *Utilizările coloranților.* În afară de colorarea fibrelor textile, coloranții organici servesc încă pentru multe alte scopuri, printre care cele mai importante sînt: colorarea pielii tăbăcite, a hîrtiei, a alimentelor (mezeluri, cofetărie), a cernelurilor de tipar, a cauciucului, a benzinei și a uleiurilor minerale (coloranți fluorescenți). Mai sînt apoi utilizați coloranți în fotografie (ca sensibilizatori ai bromurii de argint pentru lumina roșie și infraroșie; v. „Cianinele"), în fotografia și cinematografia în culori, în biologie (pentru colorarea preparatelor microscopice) și în medicină. Unii coloranți insolubili sau complecșii metalici insolubili ai unor coloranți, așanumitele „lacuri metalice", servesc ca *pigmenți*, în locul coloranților minerali, la fabricarea de vopsele pe bază de ulei de in sau de nitrat de celuloză. Principala aplicație practică a coloranților organici sintetici rămîne însă colorarea fibrelor textile.

III. *Fibrele textile*, folosite în practică, se pot clasifica în patru categorii: *fibre animale* (lînă, mătase, blănuri), *fibre vegetale* (bumbac, in, mătase viscoză sau de cupru), *esteri ai celulozei* (acetat de celuloză) și *fibre sintetice* (nylon, capron, politereftalat de glicol, polietenă, policlorură de vinil etc.).

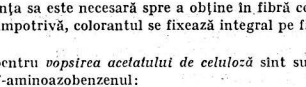
Modul de fixare al colorantului pe fibră diferă cu natura fibrei. Fibrele animale compuse din proteine conțin grupe acide și bazice, în catenele laterale ale lanțului polipeptidic. Vopsirea acestor fibre se face de aceea cu coloranți bazici sau acizi, care se fixează pe fibră prin formare de săruri. În practică se utilizează pentru vopsirea lînii numai coloranți acizi (conținînd grupe SO_3H); vopsirea se face din soluție acidă, conținînd și sulfat de sodiu, care ajută la egalizarea repartiției colorantului pe fibră.

O cantitate de 1200 g lînă conține 1 echivalent-gram de grupe bazice și fixează un echivalent-gram de acid sau de colorant acid.

Fibrele vegetale, compuse din celuloză, fixează coloranții prin legături de hidrogen, după cum se va arăta în detaliu mai departe.

Fibrele de acetat de celuloză, în care grupe OH capabile să formeze legături de hidrogen cu colorantul sînt blocate cu grupe acetil, fixează colorantul printr-un proces pur fizic, anume prin dizolvarea colorantului în fibră. Fenomenul vopsirii se aseamănă cu extragerea unei substanțe, din soluție apoasă, cu un dizolvant insolubil în apă, de exemplu cu un eter sau un ester. Se produce o repartiție a colorantului între fibră (un ester) și apă, după legea Henry-Nernst, pînă la echilibru. De aceea, la vopsirea acetatului de celuloză, o mare parte din colorant rămîne neabsorbit de fibră, dar prezența sa este necesară spre a obține în fibră concentrația (adică nuanța) voită; la vopsirea lînii, dimpotrivă, colorantul se fixează integral pe fibră, iar soluția după vopsire rămîne incoloră.

Coloranții folosiți pentru *vopsirea acetatului de celuloză* sînt substanțe insolubile în apă, ca de exemplu *p*-nitro-*p'*-aminoazobenzenul:



sau 1,4-diaminoantrachinona (violet). Acești coloranți se utilizează sub forma unor dispersii stabile în apă, obținute cu ajutorul unor detergenți, ca de ex. uleiul de ricin sulfonat (vol. I) („coloranți dispersați").

Pentru a mări solubilitatea coloranților de acest tip, ei se condensează la grupele de amine primare cu oxid de etilenă, obținîndu-se derivați conținînd grupele NH—CH_2—CH_2OH (coloranți „dispersol"). De asemenea se utilizează esterii sulfurici ai acestor compuși, conținînd grupe NH—CH_2—CH_2—O—SO_3Na (coloranți „solacet"). Pe aceleași principiu se bazează și *colorarea fibrelor sintetice*, cum sînt fibrele nylon, orlon și terilen (la nylon s-a observat însă și colorare cu coloranți acizi, care formează săruri cu grupele NH_2 marginale, iar fibra orlon se poate vopsi cu anumiți coloranți de cadă).

În colorarea textilelor este necesar să se țină seamă de faptul că lîna este relativ stabilă față de acizi, dar este repede alterată de baze. De aceea se utilizează, pentru lînă, coloranți acizi. Dimpotrivă, celuloza este sensibilă la acizi și rezistentă la baze. Pentru vopsirea bumbacului sînt deci indicați coloranții de cadă și de sulf. Fibrele sintetice, de felul nylonului, capronului etc. nu suportă încălzirea pînă la fierbere cu soluții de coloranți, așa cum se obișnuiește la vopsirea fibrelor naturale, de aceea vopsirea acestor fibre necesită tehnici speciale, diferite de cele obișnuite.

IV. *Principalele grupe de coloranți*, clasificați după calitățile lor coloristice. 1. *Coloranți bazici* se numesc coloranții care conțin un *cation colorat*, de ex. coloranții azoici bazici, coloranții trifenilmetanici bazici, coloranții oxazinici, tiazinici și fenazinici, cianinele etc. Coloranții bazici vopsesc fibrele animale direct (din baie slab acidulată cu acid acetic); ei nu se fixează însă pe bumbac, decît numai dacă acesta este în prealabil tratat cu tanin (care se fixează direct pe fibrele celulozice) și apoi cu tartrat de potasiu și antimonil (emetic). Din cauza acestei tehnici complicate, coloranții bazici sînt astăzi din ce în ce mai puțin utilizați în vopsirea textilă.

2. *Coloranții acizi* conțin un *anion colorat*. Cei mai mulți sînt sărurile de sodiu ale unor acizi sulfonici, conținînd grupa SO_3^-. Din clasa aceasta fac parte coloranții azoici acizi, coloranții antrachinonici acizi, indigo-carminul etc. Coloranții acizi servesc la vopsirea lînii, din baie acidă, după cum s-a arătat mai sus. Aciditatea băii este necesară pentru a neutraliza grupa COO^-, din fibra lînii, la grupa COOH. Acizii sulfonici fiind acizi tari, grupele SO_3^- din moleculele colorantului rămîn neschimbate chiar în soluții (apoase) puternic acide.

Printre coloranții acizi se numără și coloranții fenolici, cum sînt aurina și ftaleinele.

3. *Coloranții direcți sau substantivi* sînt coloranți care au proprietatea de a se fixa direct pe bumbac, fără să mai fie necesară o tratare prealabilă a acestuia cu tanin sau cu alte substanțe. Descoperirea coloranților substantivi (roșul Congo; Böttiger, 1884) a rezolvat, la timpul său, una din problemele grele ale vopsitoriei textile. Cum circa 75% din materialele textile supuse vopsirii sînt fibre de bumbac, se înțelege că acești coloranți au o mare însemnătate practică.

Vopsirea cu coloranți direcți se face la 80—90° în soluție neutră, conținînd un electrolit (NaCl sau Na_2SO_4). Cei mai mulți coloranți direcți sînt coloranți azoici sulfonați și, prin urmare, ei conțin grupe SO_3^- complet ionizate.

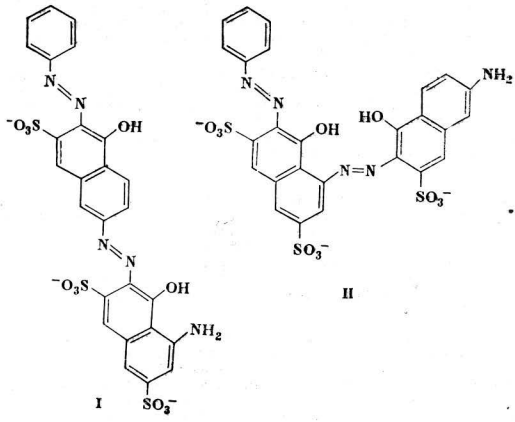
Cum nu toți coloranții azoici acizi au proprietatea de a se fixa direct pe fibra de celuloză, s-a încercat de mult să se stabilească ce condiții structurale trebuie să îndeplinească moleculele unui colorant spre a avea proprietăți substantive. O primă observație este că moleculele coloranților substantivi au forme alungite într-o direcție (K. H. Meyer, 1928), după cum se poate vedea din exemplele menționate mai sus. Marea importanță a acidului J și a benzidinei, în fabricația coloranților azoici, se explică prin aceea că acești intermediari dau naștere unor coloranți cu molecule alungite.

Au fost sintetizați doi coloranți izomeri cu formulele:

$$\text{anilină} \xrightarrow{\text{bazic}} \text{acid J} \xrightarrow{\text{bazic}} \text{acid H} \qquad \text{(I)}$$

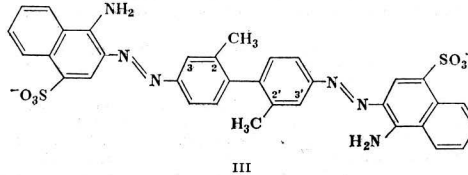
$$\text{anilină} \xrightarrow{\text{bazic}} \text{acid H} \xrightarrow{\text{bazic}} \text{acid J} \qquad \text{(II)}$$

Dintre aceștia numai colorantul cu moleculă liniară (I) este substantiv. (Se va observa că, în ambii coloranți, grupa *azo* are configurația *trans*):



I II

Pe de altă parte, există indicații că nu este suficient ca molecula să aibă o formă alungită, ci ea trebuie să fie și plană. După cum se știe, coplanaritatea celor două inele ale bifenilului este împiedicată prin substituenți în pozițiile 2,2'. În consecință, colorantul benzidinic III este lipsit de proprietăți substantive, în timp ce izomerul său cu grupele metil în pozițiile 3,3' este unul dintre coloranții cu cea mai pronunțată substantivitate (Benzopurpurina 4B) (Robinson și Mills).

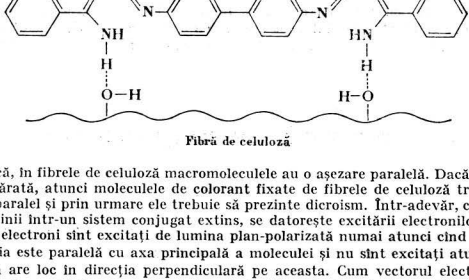


III

În colorantul III devierea de la coplanaritate provoacă o întrerupere a conjugării în sistemul de opt duble legături cuprins între cele două grupe auxocrome NH_2. O asemenea conjugare neîntreruptă pare să fie necesară pentru substantivitatea substanței respective (așa cum este necesară pentru apariția culorii).

În afară de aceste două proprietăți, liniaritate și coplanaritate, moleculele coloranților substantivi trebuie să mai posede și grupe capabile de a forma legături de hidrogen (HO sau NH_2). Este probabil că fixarea coloranților substantivi, pe macromolecula de

celuloză, și anume la grupele HO ale acesteia, se face prin două legături de hidrogen, așa cum se indică schematic, pentru roșul Congo, în următoarea figură (Valkó, Rose, Eistert):



Fibră de celuloză

Se știe că, în fibrele de celuloză macromoleculele au o așezare paralelă. Dacă teoria de mai sus este adevărată, atunci moleculele de colorant fixate de fibrele de celuloză trebuie să fie și ele orientate paralel și prin urmare ele trebuie să prezinte dicroism. Într-adevăr, culoarea, adică absorbția luminii într-un sistem conjugat extins, se datorește excitării electronilor π ai acestui sistem. Acești electroni sînt excitați de lumina plan-polarizată numai atunci cînd oscilația electrică a acesteia este paralelă cu axa principală a moleculei și nu sînt excitați atunci cînd oscilația electrică are loc în direcția perpendiculară pe aceasta. Cum vectorul electric al luminii polarizate este la unghi drept cu planul de polarizație, este de așteptat ca fibrele de celuloză vopsite cu un colorant substantiv să absoarbă mai puternic lumina polarizată dirijată perpendicular pe axa fibrei, decît lumina dirijată paralel cu axa. Acest efect dicroitic a fost observat experimental. S-a stabilit astfel că orientarea moleculelor de colorant și deci și a fibrelor este de 73% la fibrele de ramie, dar numai de 12—43% la fibrele de viscoză (Preston).

S-a observat încă de mult că moleculele coloranților substantivi sînt asociate în soluție. Este foarte probabil că această asociație se produce prin legături de hidrogen, emanînd de la aceleași grupe care asigură fixarea colorantului de fibră.

4. *Coloranți de mordanți*. Despre mărirea rezistenței la spălare și lumină, prin formarea de complecși chelatici cu metale polivalente, s-a vorbit mai sus, cu ocazia descrierii coloranților azoici de cromare care sînt și cei mai importanți. O altă clasă de coloranți care formează complecși chelatici insolubili și rezistenți, cu aplicații în vopsitoria textilă („lacuri"), sînt coloranții *o*-hidroxi-cetonici și *o*-hidroxi-chinonici (v. de ex. „Alizarina").

5. *Coloranții de developare* sînt compuși colorați insolubili, care iau naștere printr-o reacție chimică avînd loc chiar pe sau în fibra textilă (v. mai sus: „Coloranții azoici de developare"). Alți coloranți de developare se formează în fibra textilă prin reacții de oxidare (de ex.: negrul de anilină și ursolii) sau prin reacții de condensare (v. „Ftalocianine").

6. *Coloranții de cadă* sînt substanțe insolubile în apă cu caracter neutru și care, prin urmare, nu formează nici săruri solubile. Metoda de vopsire, specifică acestor coloranți, se bazează pe reducerea lor în mediu alcalin (de obicei cu ditionit de sodiu). Această operație duce la hidroderivați (leucoderivați), prin transformarea unor grupe CO, cetonice sau chinonice, în grupe OH fenolice, sau mai exact în fenoxizii respectivi (cu grupe $-O^-Na^+$) solubili. Aceștia au proprietatea de a se fixa pe fibră (caracter substantiv). După scoaterea din baie („cadă") a fibrei astfel îmbibată, hidroderivatul se oxidează, sub acțiunea aerului, regenerînd colorantul insolubil, care astfel rămîne fixat pe fibră. Cei mai importanți coloranți de cadă sînt coloranții antrachinonici (indantrenici) (v. acolo) și coloranții din clasa indigoului (v. acolo și despre *coloranții de cadă solubilizați*).

7. *Coloranții de sulf* (v. acolo) se aseamănă în ce privește modul de vopsire cu coloranții de cadă, solubilizarea se face însă cu sulfură de sodiu și se bazează pe reducerea grupelor disulfurice, caracteristice, ale acestor coloranți, în grupe tiofenolice, solubile sub formă de săruri (tiofenoxizi) de sodiu:

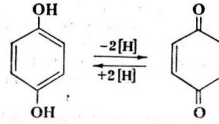
$$R—S—S—R \overset{\text{red.}}{\rightleftarrows} 2\,R—SH$$

Acestea posedă substantivitate pentru fibra de bumbac. Prin acțiunea aerului se regenerează apoi colorantul insolubil, pe fibră. Din cauza alcalinității soluției de vopsire, coloranții de sulf, la fel ca și coloranții de cadă, servesc numai pentru vopsirea fibrelor celulozice.

VI. CHINONE ȘI COLORANȚI CHINONICI

1. CHINONE

Hidrochinona pierde ușor prin oxidare doi atomi de hidrogen și trece în *para-benzochinonă*, numită scurt și *chinonă:*



Reacția este reversibilă: prin reducere se regenerează fenolul dihidroxilic inițial.

Se atribuie chinonei structura unei dicetone α,β-nesaturate (Fittig, 1875). Comportarea chimică a chinonei corespunde în totul acestei formulări, după cum se va vedea mai departe. Chinona nu are deci un caracter aromatic, ca fenolul din care provine. Se vorbește de o *stare chinoidă*, în opoziție cu *starea benzoidă* a compușilor aromatici înrudiți.

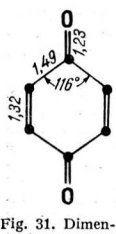


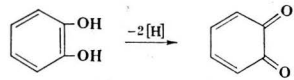
Fig. 31. Dimensiunile moleculei *p*-benzochinonei.

Din cauza trecerii ușoare și reversibile în compuși aromatici, chinonele au un caracter chimic particular, care le diferențiază de celelalte cetone nesaturate descrise înainte (vol. I). De aceea, și din cauza faptului că mulți derivați chinonici au funcțiuni mixte, este justificată o tratare a lor într-un capitol deosebit de acela al cetonelor nesaturate simple.

Formularea clasică a chinonei a fost confirmată prin analiza Fourier a cristalelor acestei combinații și prin metoda difracției electronilor. După cum se vede din figura 31, în care sînt redate distanțele interatomice măsurate prin această metodă din urmă, distanțele C=C,

C=O și C—C sînt apropiate de ale legăturilor similare din combinațiile alifatice (v. tabela în vol. I). În consecință, inelul chinonei nu este un hexagon regulat ca al benzenului, este însă plan, ca și cel aromatic, fiindcă toți atomii care-l compun sînt uniți prin legături duble conjugate.

Cele două duble legături C=C și cele două legături C=O, care compun molecula chinonei, se pot grupa și în alt mod, în cadrul unui ciclu de șase atomi. Cu alte cuvinte poate exista și o *orto-benzochinonă*. O asemenea *orto*-chinonă se obține prin dehidrogenarea pirocatechinei:



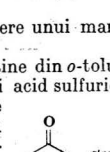
Nu există însă *meta*-chinone; prin oxidarea resorcinei nu se obține o chinonă, și nici alte *meta*-chinone nu au fost observate vreodată.

Chinone mai importante. *p*-Benzochinona a fost obținută prima oară (de Voskresenski, 1838) prin oxidarea acidului chinic. Cea mai bună metodă de preparare constă în dehidrogenarea hidrochinonei cu clorură ferică, bioxid de mangan sau cu dicromat de potasiu și acid sulfuric, în soluție apoasă. Anilina și multe alte combinații aromatice trec în chinone, prin oxidare energică cu dicromat de potasiu și cu alți agenți oxidanți. În cazul anilinei apare ca produs intermediar negrul de anilină (v. acolo). Și benzenul se transformă în chinonă prin oxidare electrolitică, folosindu-se anozi de plumb.

Chinona formează cristale *galbene* ca lămîia, cu p.t. 116°. Remarcabilă este marea volatilitate a acestei combinații; ea sublimează chiar la temperatura camerei, depunîndu-se în părțile superioare ale vaselor în care se conservă. Chinona poate fi distilată cu vapori de apă din soluțiile ei apoase, descompunîndu-se puțin. Datorită volatilității ei, are un miros înțepător, iritant.

Chinona este o combinație reactivă, capabilă să dea naștere unui mare număr de derivați.

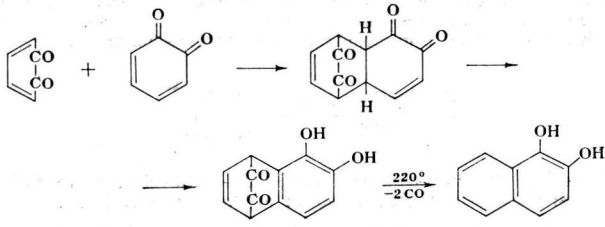
Metil-p-chinona sau *toluchinona*, cu alăturata formulă, se obține din *o*-toluidină sau din *m*-toluidină, prin oxidare cu dicromat de potasiu și acid sulfuric.



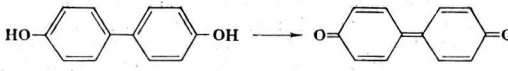
Toluchinonă

o-Benzochinona este o combinație nestabilă, care nu se conservă, chiar pură, decît scurtă vreme. Se prepară prin oxidarea pirocatechinei cu oxid de argint. Cum apa accelerează descompunerea, se lucrează în soluție eterică uscată în prezență de sulfat de sodiu anhidru, pentru legarea apei formată în reacție (Willstaetter, 1904). *o*-Benzochinona formează cristale roșii; culoarea ei este deci mai închisă decît a *p*-benzochinonei (la fel ca în cazul altor *orto*-chinone). Încălzită, *o*-benzochinona se descompune pe la 60°. Ea nu este volatilă și, în consecință, nu are miros (o proprietate pe care o împărtășește cu alte *orto*-chinone).

În dizolvanți inerți, la temperatura camerei, *o*-benzochinona se transformă repede într-un dimer galben, printr-o sinteză dien. Prin încălzire cu apă, dimerul galben se izomerizează dînd un difenol incolor. Acesta elimină la încălzire oxid de carbon, dînd 1,2-dihidroxinaftalină (L. Horner, 1958; Harley-Mason, 1958):



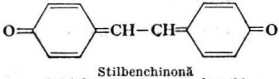
Difenochinona se obține din 4,4′-dihidroxidifenil, prin oxidare cu bioxid de plumb sau cu oxid de argint în soluție eterică uscată (Willstaetter, 1905):



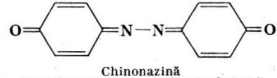
Difenochinonă

Difenochinona formează cristale roșii greu solubile, inodore și nevolatile, descompunîndu-se pe la 165°. Chinhidrona este verde (v. mai departe).

Prin oxidarea 4,4′-dihidroxistilbenului și a 4,4′- dihidroxi-azobenzenului (cu oxid de argint sau cu bioxid de plumb, în absența apei) se obțin următoarele chinone (Zincke, 1904; Willstaetter, 1906):



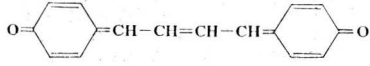
Stilbenchinonă
Cristale roșii, descomp. la cald
(Chinhidronă violetă)



Chinonazină
Cristale galben-portocalii; explodează pe la 160°
(Chinhidronă albastră-neagră)

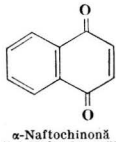
După cum se vede, stilbenchinona este un derivat al chinometanului (v. acolo), iar chinonazina al chinoniminei.

1,4-*Difenilbutadien-chinona* a fost obținută prin oxidarea difenolului respectiv cu bioxid de plumb (Drehfahl și Ponsold, 1956):

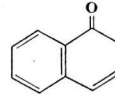


1,4-Difenilbutadien-chinonă. Cristale roșii-violete; descomp. la > 400°
(Chinhidronă neagră)

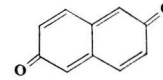
În seria naftalinei, din cele șase chinone posibile, mai importante sînt următoarele trei:



α-Naftochinonă (1,4-Naftochinonă)



β-Naftochinonă (1,2-Naftochinonă)



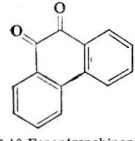
amfi-Naftochinonă (2,6-Naftochinonă)

Pentru prepararea acestor chinone se folosesc metode asemănătoare celor din seria benzenului. α-*Naftochinona* se obține prin oxidarea 1,4-dihidroxinaftalinei, a 1-amino-4-hidroxinaftalinei sau a unor derivați diazoici ușor accesibili, cum este colorantul oranj I. α-Naftochinona formează cristale galbene, cu p. t. 125°, volatile și avînd un miros asemănător cu al *p*-benzochinonei.

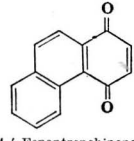
β-*Naftochinona* se obține prin oxidarea 1-amino-2-hidroxinaftalinei, cu clorură ferică. Formează cristale roșii, inodore și nevolatile, care se descompun pe la 120°. Combinația aceasta arată reacțiile 1,2-dicetonelor, de exemplu se combină cu 1,2-diamine și dă chinoxaline.

amfi-Naftochinona este o substanță roșie, nestabilă, inodoră și nevolatilă, descompunîndu-se la încălzire (la 130—135°). Se obține din 2,6-dihidroxinaftalină, prin oxidare cu bioxid de plumb, în soluție benzenică, în absența apei (Willstaetter, 1907).

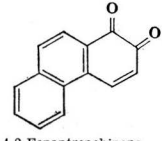
În seria fenantrenului se cunosc patru chinone:



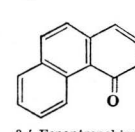
9,10-Fenantrenchinona (galbenă; p.t. 208°)



1,4-Fenantrenchinona (galbenă; p.t. 153°)



1,2-Fenantrenchinona (roșie; p.t. 216°)

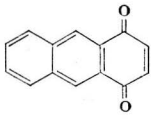


3,4-Fenantrenchinona (roșie; p.t. 133°)

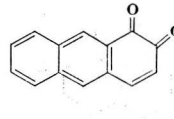
9,10-*Fenantrenchinona*, chinona obișnuită a fenantrenului, se obține din fenantren prin oxidare cu acid cromic (Fittig; Graebe; 1872). De asemenea se obține prin tratarea benzilului cu clorură de aluminiu, la 120° (Scholl, 1922). Este rezistentă la încălzire; distilă fără descompunere, peste 360°. În multe dintre reacțiile ei, fenantrenchinona se comportă ca o 1,2-dicetonă (de ex. dă, prin transpoziție benzilică, acidul 9-hidroxi-9-fluoren-carboxilic, v. formularea vol. I). Formează o monoximă și o dioximă.

Celelalte trei chinone ale fenantrenului formulate mai sus au fost obținute din amino-hidroxi-compușii corespunzători, prin oxidare cu acid cromic (L. F. Fieser, 1929).

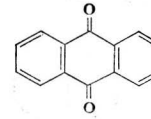
În seria antracenului se cunosc trei chinone, dintre toate cele posibile:



1,4-Antrachinonă



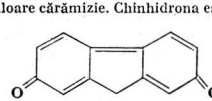
1,2-Antrachinonă



9,10-Antrachinonă

Primele două se aseamănă mult în comportarea lor cu 1,4- și 1,2-naftochinonele; nu prezintă interes practic. 9,10-*Antrachinona*, o combinație deosebit de importantă, va fi tratată mai departe într-un capitol special.

2,7-*Fluorochinona* a fost obținută din acidul fluoren-2,7-disulfonic. Cristalele acestei chinone, cu p. t. 167°, sînt de culoare cărămizie. Chinhidrona este verde (Nenițescu și M. Avram):

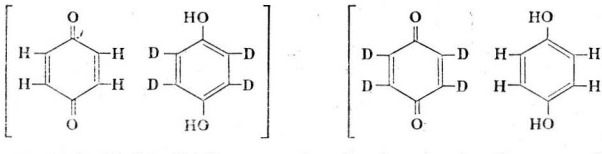


Fluorochinonă

Chinhidrone. Chinonele au proprietatea caracteristică de a forma cu hidrochinonele corespunzătoare și cu mulți alți compuși aromatici, în raportul 1:1, *complecși moleculari intens colorați*, de cele mai multe ori cristalizați și greu solubili, numiți *chinhidrone*.

La amestecarea unei soluții apoase sau alcoolice de *p*-benzochinonă (galbenă-deschis) cu o soluție de hidrochinonă (incoloră) se precipită cristale de chinhidronă, colorate verde închis cu luciu metalic verde-violet. Chinhidrone se formează de asemenea ca intermediari, atît în timpul oxidării hidrochinonelor la chinone, cît și în timpul reducerii chinonelor la hidrochinone. În soluție, chinhidronele sînt în parte disociate în componente, legătura dintre acestea fiind slabă.

În chinhidronă, chinona și hidrochinona își păstrează individualitatea. Cele două chinhidrone formulate mai jos, în care una din componente este marcată cu deuteriu, nu sînt identice; din prima sublimează la încălzire sub presiune redusă chinona obișnuită, din cea de-a doua deuterochinona (Gragerov și Mikluhin, 1948):



Rezultă de aici că în chinhidrone nu are loc o transformare reciprocă a componentei chinoide în cea benzoidă, prin oscilarea hidrogenului hidroxilic de la un nucleu la celălalt, adică printr-o reacție de oxido-reducere, așa cum s-a crezut cîtva timp.

Prin analiză cristalografică cu raze Xs-a stabilit că, în cristalele chinhidronelor, inelele de chinonă și de hidrochinonă sînt orînduite alternativ, paralel, la distanțe (3,1—3,2 Å) numai

puțin mai mici decît suma razelor van der Waals normale (circa 3,5 Å). În componentele chinhidronei, distanțele interatomice și unghiurile de valență sînt aceleași ca în chinonele și hidrochinonele necombinate.

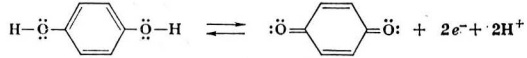
Rezultă din toate acestea că cele două componente nu sînt legate în chinhidrone prin forțe electrostatice (forțe dipol-dipol) și nici prin covalențe. De asemenea nu joacă un rol esențial, în formarea chinhidronilor, legături de hidrogen între grupele CO ale chinonei și grupe HO ale hidrochinonei (deși asemenea legături există în cristalele anumitor chinhidrone). Într-adevăr chinonele formează compuși moleculari, mai mult sau mai puțin stabili, cu compuși aromatici ce nu conțin grupe hidroxil, de exemplu cu eteri ai fenolilor, cu amine aromatice, cu fenoxizi și chiar cu hidrocarburi aromatice cum sînt durenul și hexametilbenzenul. Complecșii de acest tip sînt cu atît mai stabili cu cît componenta benzoidă posedă mai multe grupe respingătoare de electroni, cum sînt grupe CH_3 sau alți substituenți care măresc densitatea de electroni în nucleu, și cu cît componenta chinoidă posedă mai mulți substituenți atrăgători de electroni. Chinhidrone deosebit de stabile formează de ex. tetracloruchinona (cloranilul; v. acolo).

Influența aceasta a substituenților este o indicație că legătura dintre componentele complecșilor moleculari se datorește unei interacțiuni mecanic-cuantice, componenta aromatică fiind donoare, iar chinona acceptoare de electroni. Chinhidronele sînt deci complecși de transfer de sarcină, analogi complecșilor moleculari ai hidrocarburilor aromatice cu polinitro-derivați (v. acolo). La formarea chinhidronelor se întrepătrund un orbital ocupat de electroni al donorului, cu un orbital vacant al acceptorului, dînd naștere unei legături semipolare de tip covalent (Dewar, 1947) (ca în formula II). Structura limită II nu contribuie însă decît puțin la repartiția electronilor, care rămîn în esență confinați în limitele moleculelor componente (ca în formula I) (Mulliken, 1952):

$$\underset{\text{I}}{[A,\ D]} \longleftrightarrow \underset{\text{II}}{{}^{-}A{-}D^{+}}$$

Din cauza aceasta, momentele electrice ale chinhidronelor, deși uneori mai mari decît ale chinonelor și hidrochinonelor componente, sînt totuși incomparabil mai mici decît ar fi acelea ale unor amfioni cu formula II. Remarcabil rămîne faptul că modificări atît de neînsemnate ale structurii produc modificări atît de mari ale spectrelor de absorbție, cum sînt cele observate la chinhidrone.

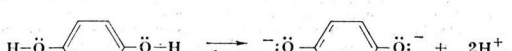
Potențialul redox al chinonelor. 1. Reacția de oxidare a hidrochinonei la chinonă constă în pierderea a doi electroni și a doi protoni. Reacția este reversibilă:



(1)

Reacția de la stînga la dreapta este o oxidare; transformarea chinonei în hidrochinonă este o reacție de reducere. Astfel de sisteme, în care între reactanți pot avea loc atît reacții de oxidare cît și de reducere, se numesc *sisteme redox*.

Ne putem imagina această reacție descompusă în două procese parțiale: ionizarea hidrochinonei cu formarea unui dianion; cedarea, de către acesta, a doi electroni unui acceptor potrivit (un agent oxidant):



(2)

(3)

I II

Dacă se introduce un electrod inert, într-o soluție conținînd două substanțe care diferă, cum este cazul la I și II, numai prin numărul de electroni din moleculele lor, acest electrod acceptă electroni de la substanța I, respectiv cedează electroni substanței II și capătă deci un anumit potențial electric, *potențialul redox* al sistemului chinonă-hidrochinonă respectiv. Acesta depinde de natura substanțelor considerate, adică de ușurința cu care I se desparte de electronii săi și cu care II acceptă electroni și de concentrațiile relative ale compușilor I și II. În cazul particular, discutat aici, potențialul electrodului mai depinde și de concentrația ionilor de hidrogen, adică de *pH*-ul soluției, așa cum se vede din ecuația 1. (Despre măsurarea potențialelor redox, v. „Chimia generală" de C. D. Nenițescu.)

Potențialul redox, $E°$, este o proprietate caracteristică a fiecărei chinone. Mărimea aceasta este o măsură pentru entalpia liberă ce se degajă în reacția:

$$\text{chinonă} + 2\,H^+ + 2e^- \longrightarrow \text{hidrochinonă}$$

efectuată în astfel de condiții încît activitățile tuturor reactanților să fie egale cu unitatea. Cu cît potențialul redox al unei chinone are o valoare mai mică ($E°$ este mai negativ), cu atît chinona respectivă este un agent oxidant mai puternic (cu atît afinitatea ei pentru electroni este mai mare) și hidrochinona corespunzătoare un reducător mai slab. O anumită chinonă oxidează toate hidrochinonele cu potențial redox mai mic decît al ei.

Tabela 18

Potențiale redox ale unor sisteme chinonă-hidrochinonă

(în volți la 25°)

Chinona	$E°$	Chinona	$E°$
p-Benzochinonă	−0,699	Difenochinonă	−0,954
Metil-*p*-benzochinonă	−0,656	Clorbenzochinonă	−0,736
Dimetil-*p*-benzochinonă	−0,597	2,5-Diclorbenzochinonă	−0,736
Tetrametil-*p*-benzochinonă	−0,466	Tetraclorbenzochinonă (cloranil)	−0,703
		Brombenzochinonă	−0,735
β-Naftochinonă	−0,580		
α-Naftochinonă	−0,484	Hidroxibenzochinonă	−0,599
Metil-α-naftochinonă	−0,422	Acid β-naftochinon-2-sulfonic	−0,533
Antrachinonă	−0,156		

2. În tabela 18 sînt redate potențialele redox (în soluție alcoolică) ale cîtorva sisteme chinonă-hidrochinonă. După cum se vede, substituenții respingători de electroni (cu efecte $+I$ și $+E$) măresc potențialul redox, iar cei atrăgători de electroni (cu efecte $-I$ și $-E$) micșorează potențialul redox al chinonelor. Inelul benzenic condensat cu inelul *p*-benzochinonei se comportă ca un substituent respingător de electroni, de exemplu α-naftochinona are un potențial redox mai mare decît *p*-benzochinona, iar antrachinona încă și mai mare. *Orto*-chinonele au potențiale redox mai mici, sînt agenți oxidanți mai puternici decît *para*-chinonele izomere (v. mai departe comportarea chinonelor față de diferiți agenți reducători).

Diferențele de potențiale redox explică comportările diferitelor chinone. *p*-Benzochinona oxidează ușor acidul iodhidric diluat și rece, și acidul sulfuros rece. *p*-Benzochinona oxidează, de asemenea, ferocianura ferică și dehidrogenează fenilhidrazina în modul cunoscut (vol. I). α-Naftochinona nu reacționează cu nici unul dintre acești reactivi, în condițiile de mai sus, și nu este redusă decît de acidul iodhidric concentrat și cald, în prezența fosforului, sau de alți agenți reducători puternici, cum sînt clorura stanoasă sau hidrosulfitul de sodiu. Antrachinona

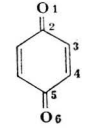
nu este redusă decît de agenții reducători cei mai puternici (v. „Antrachinona și coloranți antrachinonici").

În natură se găsesc numeroase chinone care îndeplinesc, în organismele vii, funcțiuni importante de catalizatori redox biologici. Printre acestea se numără vitaminele K, ubichinona și alte chinone cu catene laterale izoprenoide (v. acolo).

Se cunosc și alte sisteme redox organice care, întocmai ca sistemele chinonă-hidrochinonă descrise mai sus, sînt reversibile termodinamic și suficient de reactive în prezența unui electrod, spre a permite o măsurătoare. În afară de chinonimine și chinondiimine, se mai comportă ca oxidanți în sisteme redox reversibile numeroși coloranți indofenolici, indaminici, oxazinici, tiazinici, fenazinici, indigoizi și flavinici, agenții reducători fiind leucoderivații respectivi. Coloranții azoici și trifenilmetanici nu formează, cu hidroderivații lor, sisteme redox reversibile

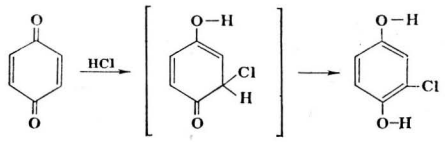
Reacțiile chinonelor. Reactivitatea foarte variată a chinonelor este dominată de tendința de a trece în starea benzoidă, tendință care se manifestă prin felurite *reacții de adiție*. Se observă adiții în pozițiile 1,6 ale sistemului de duble legături conjugate din chinonă, adică la cei doi atomi de oxigen. O a doua categorie de adiții are loc în pozițiile 1,4. Se pot produce apoi adiții și la legătura C=C din pozițiile 3,4, fără implicarea atomilor de oxigen, întocmai ca la cetonele nesaturate aciclice. În sfîrșit, grupele carbonil din chinone pot și ele da unele reacții caracteristice ale acestor grupe.

1. *Reducerea chinonelor.* Cea mai importantă dintre adițiile în poziția 1,6 a chinonelor este reducerea ducînd la hidrochinone, descrisă mai sus. O altă reacție de acest fel, adiția radicalului trifenilmetil la chinonă a fost descrisă în alt loc (vol. I). Despre alte adiții în 1,6, ale unor derivați ai chinonelor, v. formarea indofenolilor și indaminelor.



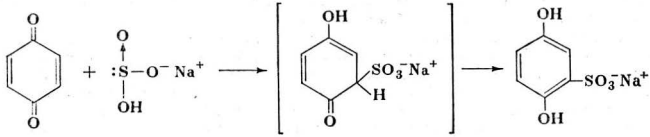
2. *Adiții în pozițiile* 1,4. Potrivit teoriei clasice a lui Thiele, multe reacții ale chinonelor se pot interpreta ca adiții în pozițiile 1,4. Produsul intermediar care ia naștere în această reacție trece apoi, prin migrarea unui proton, în izomerul cu structură benzoidă (un derivat al hidrochinonei).

a. O reacție de acest tip este *adiția acidului clorhidric* la *p*-benzochinonă, ducînd la clorhidrochinonă:



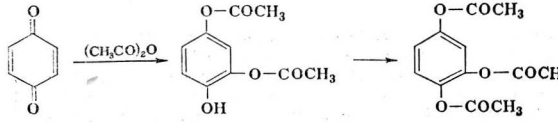
Caracteristice pentru chinone sînt apoi reacțiile cu reactanții nucleofili specifici ai aldehidelor și cetonelor (v. și adițiile acestor reactanți la aldehidele și cetonele α,β-nesaturate).

b. Adiția bisulfiților alcalini la chinone duce la acizi sulfonici ai fenolilor dihidroxilici respectivi:

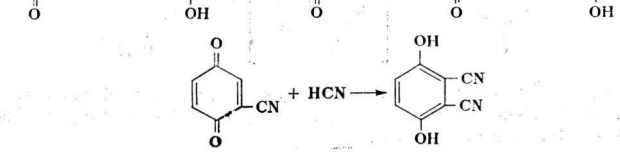


În afară de această reacție de adiție, bioxidul de sulf în soluție apoasă reduce chinona la hidrochinonă; cu soluție apoasă de SO_2 reducerea are loc în proporție de 80% și adiția în proporție de 20%; cu o soluție de bisulfit de sodiu acest raport se inversează.

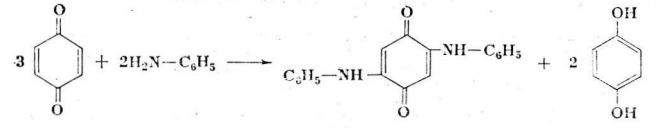
c. Anhidrida acetică, în prezență de puțin acid acetic, se adiționează în pozițiile 1,4, acetilînd totodată intermediarul format. Se obține triacetilhidroxihidrochinona, din care se poate obține hidroxihidrochinona, prin hidroliză:



d. Acidul cianhidric formează cu *p*-benzochinona, 3,6-dihidroxi-ftalodinitrilul, alături de multă hidrochinonă. Structura dinitrilului a fost stabilită prin hidroliză, care duce la acidul 3,6-dihidroxiftalic și la anhidrida sa (Thiele). În primul stadiu al reacției se produce o adiție 1,4 a acidului cianhidric la chinonă; cianhidrochinona formată este apoi oxidată de o moleculă de chinonă și dă cian-*p*-benzochinona, care reacționează cu o nouă moleculă de acid cianhidric:

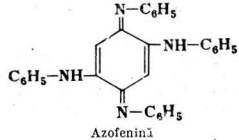


e. Anilina se adiționează la *p*-benzochinonă în mod asemănător, însă în alte poziții. Se obține 2,5-dianilinochinona:



Unii derivați ai dianilinochinonei au întrebuințări tehnice. Astfel di-(*p*-cloranilino-)-chinona, obținută din chinonă și *p*-cloranilină, este un colorant de cadă galben, *galbenul helindon*.

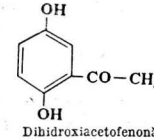
Prin încălzirea dianilinochinonei cu anilină, la 180—200°, se obține dianilino-chinondianilul, numit și *azofenină*.



Azofenină

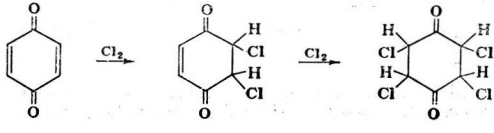
Substanța aceasta, de culoare roșie, apare ca produs intermediar în reacția de formare a indulinelor (p. 498).

f. Acetaldehida se adiționează la chinonă cînd se expune amestecul celor două substanțe la soare; se obține dihidroxiacetofenonă (chinacetofenonă). Benzaldehida dă în mod asemănător dihidroxibenzofenona (Ciamician). Reacțiile acestea au, fără îndoială, un mecanism homolitic în care apar intermediar radicali liberi RCO·, de același tip cu cei ce apar în reacțiile de autoxidare ale aldehidelor. Chinonele adiționează și radicali liberi produși pe alte căi.



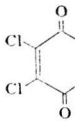
Dihidroxiacetofenonă

3. *Adiții la legăturile duble* C=C. *a.* Prin tratarea chinonei cu clor la rece se obține o diclorură și o tetraclorură de chinonă:



Amîndouă aceste combinaţii sînt incolore. Prin încălzirea lor, de exemplu în soluţie alcoolică, ele elimină acid clorhidric; diclorura trece în clorchinonă iar tetraclorura dă un amestec de 2,5- şi 2,6-diclorchinonă. Bromul dă naştere unor derivaţi cu structură asemănătoare.

Prin tratarea energică a chinonei cu clor, se formează tetraclorchinona sau *cloranilul*. Substanţa aceasta se obţine mai uşor prin clorurarea energică a unor compuşi aromatici, cum sînt fenolul, anilina, *p*-fenilendiamina, acidul salicilic etc., cu clorat de potasiu şi acid clorhidric.

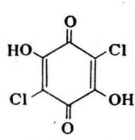


Cloranil

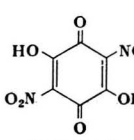
Cloranilul formează foiţe sau prisme aurii, greu solubile, cu p. t. 290°, şi tendinţă de a sublima. Se întrebuinţează ca agent oxidant în fabricarea unor coloranţi. De asemenea se utilizează cloranilul ca agent de dehidrogenare, pentru a transforma derivaţi hidrogenaţi ai benzenului, naftalinei, fenantrenului etc. în compuşii aromatici corespunzători. Reacţia se efectuează prin încălzirea compusului hidroaromatic cu cloranil în soluţie de xilen. Condiţiile acestea de reacţie sînt mai blînde decît, de ex., dehidrogenarea cu seleniu (vol. I), care cere o temperatură finală de 350°. Cloranilul se transformă în tetraclorhidrochinonă.

Cloranilul rezistă la agenţii oxidanţi cei mai puternici, cum este apa regală (molecula cloranilului nu conţine H).

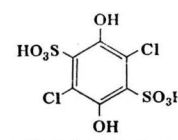
Atomii de clor din clor-chinone sînt reactivi şi pot fi substituiţi prin diverse grupe. Din cloranil se obţine, sub acţiunea alcaliilor, 2,5-diclor-3,6-dihidroxichinona sau *acidul cloranilic*, de culoare roşie; compusul acesta se comportă ca un acid bibazic tare. Prin încălzirea cloranilului cu nitrit de sodiu în soluţie apoasă concentrată, se formează *acidul nitranilic*, iar cu bisulfit de potasiu se formează în mod similar *acidul* 2,5-*diclorhidrochinon*-3,6-*disulfonic*.



Acid cloranilic



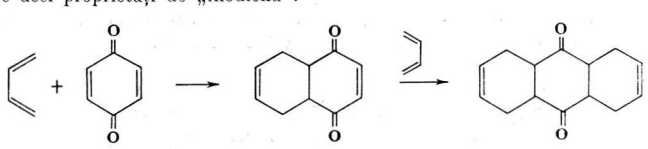
Acid nitranilic



Acid 2,5-diclorhidrochinon-3,6-disulfonic

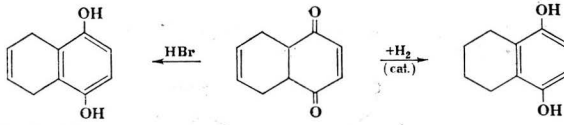
b. Persulfatul de potasiu în prezenţa oxidului de argint oxidează chinona, dînd acid maleic şi bioxid de carbon. Şi în această reacţie are loc intermediar o adiţie la legătura C=C.

c. *Sinteza dien* (O. Diels şi K. Alder, 1928). *p*-Benzochinona adiţionează uşor, la temperatura camerei, una sau două molecule de butadienă. Chinona are deci proprietăţi de „filodienă“:

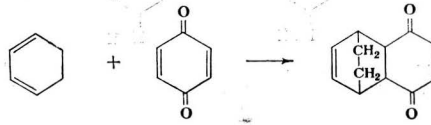


Monobutadien-chinona suferă, sub acţiunea acidului bromhidric, o izomerizare, ducînd la 1,4-dihidroxi-5,8-dihidronaftalină; prin hidrogenare

catalitică selectivă, monobutadien-chinona trece în 5,8-dihidroxi-1,2,3,4-tetralină:

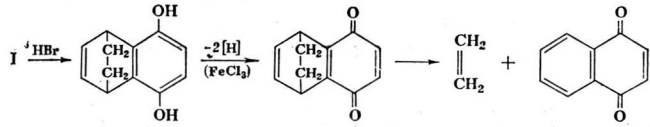


Dienele ciclice, cum sînt ciclopentadiena și ciclohexadiena, reacționează cu chinonele formînd sisteme ciclice cu o „punte":

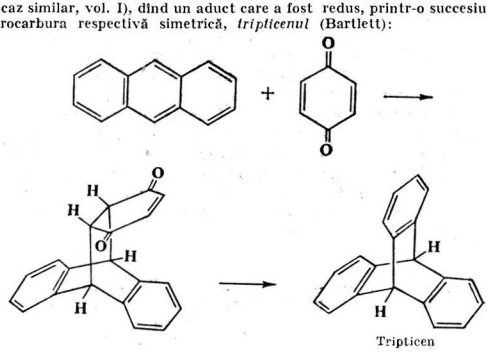


Ciclohexadienă Chinonă 5,8-*endo*-Etilen-5,8,9,10-tetrahidro-α-naftochinonă (I)

Prin tratare cu acid bromhidric, această combinație suferă o izomerizare asemănătoare celei descrise mai sus. Hidrochinona obținută astfel trece, prin oxidare cu clorură ferică, în *endo*-etilennaftochinona respectivă. Aceasta suferă, prin încălzire, o descompunere termică dînd etenă și α-naftochinonă (descompunere după Alder-Rickert):



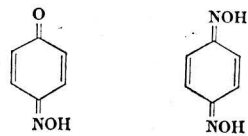
p-Benzochinona se condensează în mod similar și cu alte „diene", de exemplu cu antracenul (v. un caz similar, vol. I), dînd un aduct care a fost redus, printr-o succesiune de reacții, pînă la hidrocarbura respectivă simetrică, *tripticenul* (Bartlett):



Tripticen

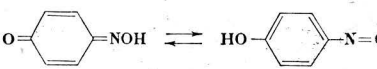
d. Diazometanul reacționează cu chinonele, adiționîndu-se la legătura C=C; rezultă combinații heterociclice, conținînd nuclee pirazolice condensate cu inelul chinonic (adiție 1,3-dipolară, v. p. 655).

4. *Reacțiile grupelor carbonil ale chinonelor.* Chinona reacționează cu clorhidratul hidroxilaminei dînd o monoximă și o dioximă:



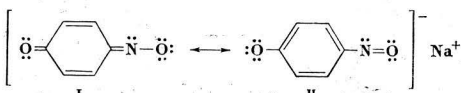
Chinon-monoxima formează cristale slab gălbui care se descompun pe la 120°. Chinon-dioxima este incoloră. Deci, prin oximare, culoarea chinonei se deschide.

Tautomeria benzoido-chinoidă. 1. *Tautomeria chinon-oximelor.* S-a constatat, încă de mult (H. Goldschmidt, 1884), că monoxima chinonei este în toate privințele identică nitrozofenolului, care se obține, precum se știe, prin nitrozarea directă a fenolului sau prin hidroliza alcalină a nitrozodimetilanilinei. Există așadar tautomerie între chinon-oximă și nitrozofenol:

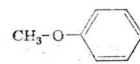


Prin oxidarea chinon-oximei se formează *p*-nitrofenol, prin reducere se formează *p*-aminofenol. În aceste reacții, combinația se comportă deci potrivit formulei nitrozofenolice. Prin tratare cu hidroxilamină, chinon-oxima trece în chinon-dioximă, reacționînd după formula chinoidă. Este împlinită deci condiția tautomeriei, potrivit căreia substanța reacționează fie după una, fie după cealaltă dintre formulele posibile.

Chinon-oxima formează o sare de sodiu galbenă. Ca și la alte combinații tautomere, anionul acestei sări ar putea avea fie formula I, derivînd de la chinon-oximă, fie formula II, derivînd de la nitrozofenol. După cum se vede, aceste două formule nu se deosebesc decît prin repartiția electronilor π și nu prin pozițiile atomilor; ele nu reprezintă deci două substanțe diferite, compușii tautomeri formînd ioni de un singur fel (mezomeri). În acești anioni, repartiția reală a electronilor π nu este corect reprezentată nici prin formula I nici prin II; electronii π au o repartiție intermediară între stările extreme reprezentate prin aceste formule:



Se pune firește întrebarea, ce structură are chinon-oxima liberă? Culoarea galbenă deschis a substanței, în stare solidă cristalizată, pledează pentru structura chinoidă; dacă compusul ar avea structura nitrozofenolului, ar trebui să aibă culoare verde, cum au toți nitrozo-derivații aromatici. Deducția aceasta este confirmată din compararea culorii celor doi derivați metilați izomeri, în care atomul de hidrogen caracteristic este blocat:

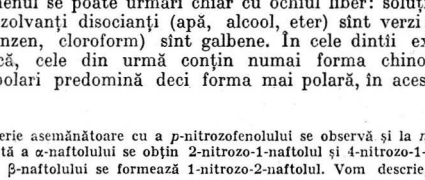


p-Nitrozoanisol, *verde*, obținut din *p*-aminoanisol prin oxidare cu H_2SO_5.

O-Metilchinon-oximă, *galbenă*, obținută din chinon-oximă și diazometan.

În soluția chinon-oximei se stabilește un echilibru între cele două forme tautomere. Se constată aceasta comparînd spectrele, foarte deosebite, ale celor doi eteri metilici (formulați mai sus) cu al chinon-oximei libere, dizolvate. În soluție eterică, echilibrul se stabilește la aprox. 70% chinon-oximă și 30% nitrozofenol (H. H. Hodgson). Echilibrul variază cu natura dizolvantului. Fenomenul se poate urmări chiar cu ochiul liber: soluțiile de chinon-oximă în dizolvanți disociant (apă, alcool, eter) sînt verzi; în dizolvanți nepolari (benzen, cloroform) sînt galbene. În cele dintîi există și forma nitrozofenolică, cele din urmă conțin numai forma chinon-oximică. În dizolvanții polari predomină deci forma mai polară, în acest caz nitrozofenolul.

O tautomerie asemănătoare cu a *p*-nitrozofenolului se observă și la *nitrozonaftoli*. Prin nitrozarea directă a α-naftolului se obțin 2-nitrozo-1-naftolul și 4-nitrozo-1-naftolul, izomeri. Prin nitrozarea β-naftolului se formează 1-nitrozo-2-naftolul. Vom descrie, pe scurt, numai pe acesta din urmă:



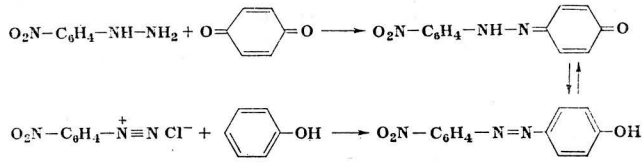
Această combinație formează cristale brune (p. t. 112°), ușor solubile în cei mai mulți dizolvanți. Soluțiile diluate apoase sînt verzui, ceea ce denotă existența formei nitrozo.

1-Nitrozo-2-naftolul este un reactiv specific pentru cobalt, cu care formează un precipitat purpuriu, $[C_{10}H_6O—(NO)]_3Co$, insolubil în acid clorhidric, care servește la separarea cobaltului de nichel. Formarea acestei combinații complexe interne se explică prin vecinătatea grupelor NOH și O.

1-Nitrozo-2-naftolul este un reactiv și pentru tirosină (atît liberă cît și combinată, în proteine), cu care dă o coloratie roșie. Nici un alt amino-acid natural nu dă această reacție, care însă se observă și la alți fenoli.

2. *Tautomeria dintre chinon-hidrazone și hidroxi-azo-derivați. a.* Fenilhidrazina este oxidată de chinonă, după schema cunoscută, cu formare de benzen și azot. *p*-Nitro-fenilhidrazina și 2,4-dinitro-fenilhidrazina formează

însă hidrazone normale. Acestea sînt *identice* cu *p*-hidroxi-azo-derivații obținuți din nitro-aniline diazotate și cuplate cu fenol:



Chinon-hidrazonele sînt deci tautomere cu hidroxi-azo-derivații, într-un mod care se aseamănă cu tautomeria dintre chinon-oxime și nitrozofenoli.

Chinonele naftalinei (fiind oxidanți mai slabi) reacționează cu fenilhidrazina și dau fenilhidrazone; acestea sînt tautomere cu hidroxi-azo-derivații obținuți prin cuplarea anilinei diazotate, cu naftoli.

S-a pus și aici întrebarea, ca și în cazul chinon-oximelor, dacă derivații obținuți în aceste reacții au structură chinoidă sau azoidă (benzoidă). Reacțiile chimice ale substanțelor de acest fel nu pot servi pentru a alege între cele două formule posibile (ca dealtfel în nici unul din cazurile de tautomerie). Majoritatea reacțiilor sînt ale formei azoide; așa de exemplu, prin metilare sau acilare se obțin eteri și esteri ai grupei fenolice. Se cunosc însă și reacții ale formei chinoide. Astfel, *p*-hidroxi-*p'*-nitroazobenzenul (formulat mai sus) adiționează ciclopentadiena după schema dien, o reacție pe care nu o poate da decît izomerul chinoidic. Trebuie să admitem deci că, în soluție și în stare topită, cele două forme sînt în echilibru.

b. Se pot obține informații privitoare la stabilirea echilibrului în soluție, cu ajutorul spectrelor de absorbție. Metoda aceasta se bazează, după cum s-a arătat și mai sus, pe compararea spectrelor unor derivați „înghețați" ai fiecăreia din forme, în care hidrogenul caracteristic este înlocuit printr-o grupă metil. Asemenea derivați ai formei azoide se obțin prin metilarea directă a hidrogenului fenolic; derivați similari ai formei chinoide se formează prin condensarea chinonei respective cu metil-fenil-hidrazina nesim. Așa de ex., în cazul colorantului azoic *oranj I*, se obține, prin metilare, eterul formei azoide; derivatul N-metilat al formei chinoide se prepară din metil-fenil-hidrazină și α-naftochinonă.

Eterul formei azoide

Derivatul metilat al formei chinoide

Spectrele acestor doi derivați se deosebesc în mod caracteristic. Prin compararea lor cu spectrul substanței nemetilate, s-a găsit că în soluție se stabilește un echilibru între forma azoidă și forma chinoidă; în soluție de piridină domină cea dintîi; în acid acetic și nitrobenzen,

cea de-a doua; în benzen cele două componente se găsesc în proporție aproape egală.

c. La *orto-hidroxi-azo-derivați*, judecînd după spectrul de absorbție, echilibrul dintre forma chinoidă și forma azoidă este mult deplasat înspre forma chinoidă. Apoi *orto*-hidroxi-azo-derivații se dizolvă greu în hidroxid de sodiu. Forma chinoidă este stabilizată aici printr-o legătură de hidrogen, în

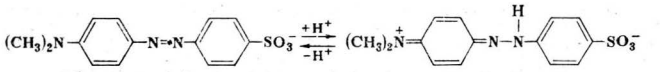
modul indicat în formula de mai sus. Existența legăturii chelatice a fost confirmată și prin spectrul în infraroșu, care, după cum se știe, este cel mai sigur diagnostic pentru legătura de hidrogen. După cum s-a arătat mai înainte, *o*-hidroxi-azo-derivații au și proprietatea de a forma combinații complexe interne cu unele metale.

3. *Cromoizomeria coloranților azoici. a.* A. Hantzsch a dovedit, prin numeroase observații și măsurători de spectre, că derivații azoici cu grupe bazice, cum este *p*-amino-azobenzenul (v. acolo), formează două feluri de săruri: unele de culoare deschisă (galbene), altele de culoare închisă (albastre). Primele au o structură azoidă, din care cauză culoarea este numai puțin deosebită de a colorantului liber; cele din urmă sînt chinoide:

Formă azoidă (galbenă) Formă chinoidă (albastră)

Una din forme se transformă în cealaltă (în general forma stabilă este cea colorată mai închis). În soluție se stabilesc echilibre, ceea ce dovedește caracterul tautomer al acestei „cromoizomerii".

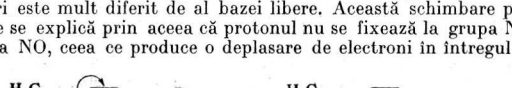
b. După cum se știe, colorantul azoic numit *metiloranj* este galben, în mediu neutru sau alcalin, și roșu, în mediu acid. Metiloranjul are în mediu alcalin și neutru o structură azoidă (sare de Na), iar în mediu acid are o structură chinoidă:



Galben (mediu alcalin și neutru) Roșu (mediu acid)

Și la metiloranj s-a arătat că acidul liber există, în afară de forma roșie menționată mai sus, și într-o formă galbenă, foarte nestabilă, cu structură azoidă asemănătoare cu a sării de sodiu.

c. p-Nitrozodimetilanilina suferă o interesantă schimbare structurală la formarea de săruri cu acizii. *p*-Nitrozodimetilanilina are culoarea verde a nitrozo-derivaților aromatici; clorhidratul ei este însă galben, iar spectrul acestei sări este mult diferit de al bazei libere. Această schimbare profundă de culoare se explică prin aceea că protonul nu se fixează la grupa $N(CH_3)_2$, ci la grupa NO, ceea ce produce o deplasare de electroni în întregul sistem:



Reacțiile clorhidratului nitrozodimetilanilinei confirmă structura chinoidă a acestuia.

Despre indicatori. Indicatorii acid-bază sînt acizi slabi sau baze slabe (Ostwald), care au în stare neionizată o culoare diferită de aceea a stării ionizate. Firește, nu ionizarea propriu-zisă determină schimbarea culorii, ci modificarea structurală care o însoțește (Hantzsch). Studiul indicatorilor comportă deci, pe de o parte, stabilirea modificărilor structurale ce determină schimbarea culorii, pe de altă parte, cunoașterea echilibrului termodinamic al ionizării indicatorului în funcție de concentrația ionilor de hidrogen din soluție.

Se folosesc în practică numeroși indicatori acid-bază, din diferite clase de coloranți sintetici sau naturali. S-a arătat mai sus cum variază structura anumitor coloranți azoici, în mediu acid și în mediu bazic. Cu ocazia descrierii altor coloranți, se vor arăta modificările de structură (și de culoare) ce însoțesc variația concentrației ionilor de hidrogen din soluție.

Celălalt aspect al problemei, condițiile în care se produce „virarea" culorii indicatorului, este deosebit de important pentru utilizarea practică a indicatorilor.

Indicatorii fiind acizi sau baze slabe, orice indicator poate exista, potrivit teoriei lui Brönsted-Lowry, într-o formă acidă (simbol HI) și o formă bazică (I^-). În soluție indicatorul se ionizează, ceea ce se poate formula (fără a reprezenta intervenția disolvantului), în modul următor:

$$HI \rightleftarrows H^+ + I^- \tag{1}$$

Aplicînd legea maselor se obține:

$$\frac{[H^+]\,[I^-]}{[HI]} = K_t \tag{2}$$

sau

$$\frac{[I^-]}{[HI]} = \frac{K_t}{[H^+]} \tag{3}$$

în care constanta de echilibru, K_t, este numită *constanta indicatorului*, iar mărimile incluse în paranteze pătrate reprezintă, ca de obicei, concentrații. (Pentru considerații riguroase trebuie să se țină seamă, firește, de activitățile speciilor disolvate.)

Din ecuația 3 rezultă că raportul dintre concentrația formei bazice și a formei acide, $[I^-]/[HI]$, este o funcție a concentrației ionilor de hidrogen, $[H^+]$. Atunci cînd $[I^-]=[HI]$, adică atunci cînd jumătate din indicatorul prezent se află în forma bazică și jumătate în forma acidă, vom avea $[H^+] = K_t$. Cînd concentrația $[H^+]$ se abate puțin de la valoarea K_t, concentrațiile $[I^-]$ și $[HI]$ își schimbă de asemenea puțin valorile lor, așa încît să satisfacă relația 3. În consecință, nu se poate vorbi de un *punct de viraj*, adică de o anumită concentrație a ionilor de hidrogen $[H^+]$ la care s-ar produce transformarea indicatorului din forma acidă în forma bazică sau invers, ci această transformare se produce gradual, într-un anumit *interval* sau *domeniu de viraj*, care este cuprins între anumite valori ale concentrației ionilor de hidrogen, din jurul valorii K_t. Lărgimea acestui interval variază de la un indicator la altul, după intensitatea culorii celor două forme ale sale. Intervalele de viraj ale diferiților indicatori sînt împrăștiate de-a lungul scării *pH*, fiind determinate de valoarea constantei K_t (v. tabela 19). Într-un dizolvant dat, de exemplu în apă, această constantă este o proprietate caracteristică a fiecărui indicator; ea este influențată într-o mică măsură de substanțele străine dizolvate în aceeași soluție, în special de săruri.

În figura 32 sînt reprezentate proporțiile de indicator, prezente în formă bazică, în funcție de *pH*, pentru cîțiva indicatori uzuali. Scara de *pH* este reprezentată pe abscisă, iar concentrația formei bazice, în procente din cantitatea totală de indicator, pe ordonată. Curbele se apropie asimptotic de axa absciselor și sînt simetrice față de punctul de inflexiune, care este situat exact la raportul de transformare de 50 % a formei acide în forma bazică. În acest punct $pH = pK_t$. Fiecărei valori *pH* îi corespunde un raport determinat de formă bazică față de forma acidă.

Cu cît indicatorul este un acid mai slab (cu cît constanta indicatorului, K_t, are o valoare mai mică) cu atît indicatorul virează (cu o bază) la un *pH* mai mare. Împrăștierea intervalelor de viraj ale diferiților indicatori de-a lungul scării de *pH* este deci determinată de tăria lor acidă.

Tabela 19

Intervalul de viraj și culoarea citorva indicatori

Indicator		Interval de viraj *pH*	Culoare	
Nume	Structură		de aciditate	de bazicitate
Metil-violet	Amestec de pentametil- și hexametil-pararozanilină	0,1—3,2	albastru	violet
Tropeolină 00	Difenilamino-azo-*p*-benzen-sulfonat de Na	1,3—3,2	roșu	galben
Galben-metil	Dimetilamino-azobenzen	2,9—4,1	roșu	galben
Metiloranj	Acid *p*-dimetilamino-azo-benzen-*p'*-sulfonic	3,1—4,5	roșu	galben
Roșu-metil	Acid *p*-dimetilamino-azo-benzen-*o'*-carboxilic	4,2—6,3	roșu	galben
p-Nitrofenol	*p*-Nitrofenol	5,0—7,0	incolor	galben
Turnesol	Structură necunoscută	cca. 6—8	roșu	albastru
Roșu-cresol	*o*-Cresolsulfoftaleină	7,2—8,8	galben	roșu
α-Naftolftaleină	—	7,8—9,0	roz-brun	albastru-verde
Albastru-timol	Timolsulfoftaleină	8,0—9,6	galben	albastru
Fenolftaleină	Lactona acidului 4′,4″-dihidroxi-trifenilcarbinol-2-carboxilic	8,3—10	incolor	roșu
Timolftaleină	—	9,3—10,5	incolor	albastru
Galben de alizarină R	Acid *p*-nitrobenzen-azo-salicilic	10,1—12,1	galben	portocaliu

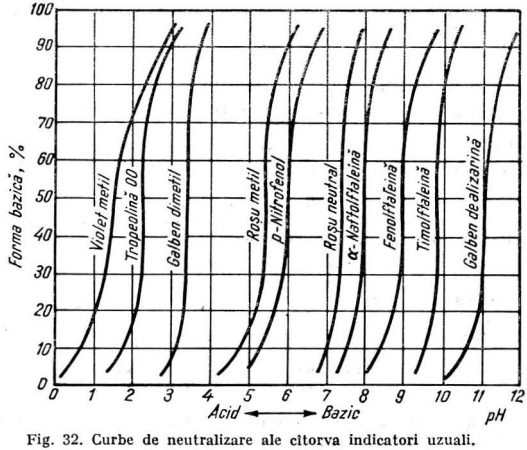
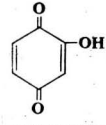


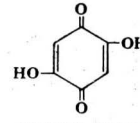
Fig. 32. Curbe de neutralizare ale citorva indicatori uzuali.

2. HIDROXI-CHINONE

Hidroxi-*p*-benzochinone. 2-*Hidroxichinona* se obține din hidroxihidrochinonă (vol. I) prin oxidare cu oxid de argint, în soluție benzenică, în prezență de sulfat de sodiu anhidru pentru legarea apei (Willstaetter). Se prezintă sub formă de ace galbene, care se descompun la 120°, fără a se topi. Are un caracter slab acid. Cu alcalii se colorează roșu-brun închis, apoi negru. Prin reducere trece în hidroxihidrochinonă, cu care formează o chinhidronă. 2-*Metoxichinona* (p.t. 145°) mult mai stabilă se obține din metoxihidrochinonă prin oxidare cu bioxid de plumb.



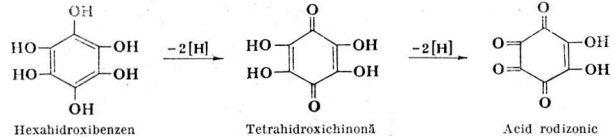
2-Hidroxichinonă



2,5-Dihidroxichinonă

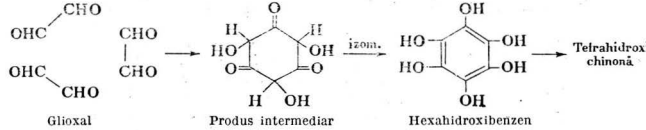
2,5-*Dihidroxichinona* se obține pe mai multe căi, de exemplu prin hidroliza acidă a 2,5-dianilinochinonei. De asemenea se formează prin hidroliza eterilor ei. Aceștia au proprietatea remarcabilă de a se hidroliza atît cu acizi cît și cu baze, comportîndu-se prin urmare ca niște esteri. 2,5-Dihidroxichinona formează cristale galbene, care sublimă pe la 215° descompunîndu-se parțial; are caracterul unui acid bibazic. 2,5-*Dimetoxichinona* și 2,5-*dietoxichinona* se obțin prin încălzirea *p*-benzochinonei, cu alcoolii respectivi și clorură de zinc (adiție 1,4 și dehidrogenare).

Tetrahidroxichinona se obține din hexahidroxibenzen prin oxidare cu aer în soluție alcalină. De asemenea se obține din mezo-inozitol prin oxidare cu acid azotic sau din diaminodihidroxichinonă prin hidroliză cu acid clorhidric concentrat la fierbere. Se prezintă sub formă de cristale negre, cu luciu metalic verde, galbene prin transparență; este un acid bibazic tare.



Hexahidroxibenzen — Tetrahidroxichinonă — Acid rodizonic

O altă metodă de preparare a tetrahidroxichinonei constă în autocondensarea glioxalului, în soluție alcalină, în prezența aerului. Reacția are loc după schema condensării benzoinice și trece prin faza intermediară a hexahidroxibenzenului:



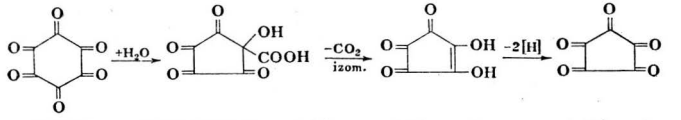
Glioxal — Produs intermediar — Hexahidroxibenzen

Acidul rodizonic se formează prin reducerea trichinoilului cu bioxid de sulf sau prin oxidarea hexahidroxibenzenului conform formulării de mai sus (și anume sub forma sării de potasiu,

obținută din sarea de potasiu a hexahidroxibenzenului prin spălare cu etanol, la aer). Formează cristale incolore, ușor solubile în apă, ce se descompun repede. *Sarea de potasiu* formează cristale cafenii cu luciu superficial albastru, formînd soluții galbene. Se utilizează ca indicator în chimia analitică.

Trichinoilul se obține din acidul rodizonic prin oxidare cu acid azotic. Se prezintă ca o pulbere albă, cristalină, cu compoziția $C_6O_6 + 6H_2O$; aceasta se topește la 95° cu degajare de apă și CO_2. O parte din apă este legată de grupele CO, ca în alte policetone. Prin reducere cu clorură stanoasă, trichinoilul se transformă în hexahidroxibenzen.

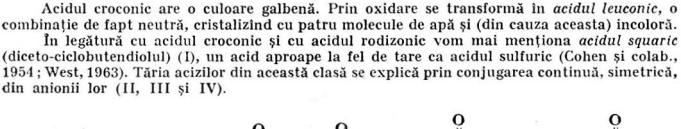
Prin fierbere cu apă, trichinoilul se transformă în *acidul croconic*, degajînd bioxid de carbon. Îngustarea de ciclu care are loc în această reacție se explică printr-o transpoziție benzilică:



Trichinoil Produs intermediar probabil Acid croconic Acid leuconic

Acidul croconic are o culoare galbenă. Prin oxidare se transformă în *acidul leuconic*, o combinație de fapt neutră, cristalizînd cu patru molecule de apă și (din cauza aceasta) incoloră.

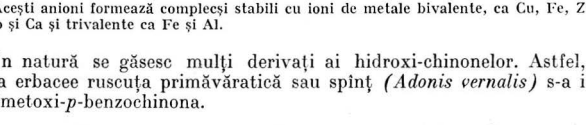
În legătură cu acidul croconic și cu acidul rodizonic vom mai menționa *acidul squaric* (diceto-ciclobutendiolul) (I), un acid aproape la fel de tare ca acidul sulfuric (Cohen și colab., 1954; West, 1963). Tăria acizilor din această clasă se explică prin conjugarea continuă, simetrică, din anionii lor (II, III și IV).



I II III IV

Acești anioni formează complecși stabili cu ioni de metale bivalente, ca Cu, Fe, Zn, Ni, Mn, Co și Ca și trivalente ca Fe și Al.

În natură se găsesc mulți derivați ai hidroxi-chinonelor. Astfel, din planta erbacee ruscuța primăvăratică sau spînț *(Adonis vernalis)* s-a izolat 2,6-dimetoxi-*p*-benzochinona.



Fumigatină Embelină Acid poliporic

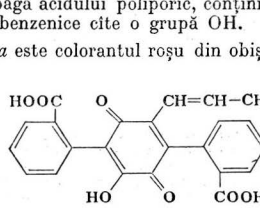
Fumigatina, pigmentul unui mucegai, *Aspergillus fumigatus*, este o hidroxi-metoxi-toluchinonă. Ca și penicilina, fumigatina este foarte toxică pentru bacterii, dar este toxică și pentru animalele superioare.

Embelina, principiul colorant din fructele de *Ribes embelia* (India), este un derivat al 2,5-dihidroxichinonei, cu o catenă normală de 11 atomi de carbon. Este folosită în India ca medicament anthelmintic.

În multe ciuperci se găsesc derivați colorați ai 2,5-dihidroxichinonei, cu două grupe fenil în pozițiile 3,6, și care trec în terfenil, prin reducere energică. Una dintre aceste combinații, *acidul poliporic*, a fost izolată dintr-un burete crescînd pe stejar, *Polyporus nidulans*. Acidul poliporic a fost sintetizat din difenilehinonă, prin dibromurare în nucleul chinonic și hidroliză (F. Kögl).

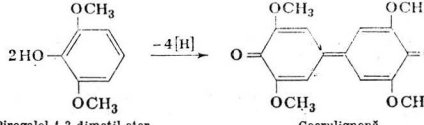
Atromentina, colorantul unei alte ciuperci, *Paxillus atromentosus*, are o formulă analoagă acidului poliporic, conținînd în poziția *para* a fiecăruia dintre nucleele benzenice cîte o grupă OH.

Muscarufina este colorantul roșu din obișnuiții bureți pestriți *(Amanita muscaria)*:



Muscarufină

Coerulignona (cedriret) este un derivat al difenochinonei. Apariția acestei combinații, sub formă de cristale albastre închis, a fost observată mai de mult în tehnică la purificarea oțetului de lemn (vol. I) cu dicromat de potasiu. În această oxidare, coerulignona se formează din 1,3-dieterul pirogalolului, o componentă normală a gudroanelor de la distilarea lemnului:



Pirogalol-1,3-dimetil-eter Coerulignonă

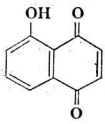
Prin reducere cu staniu și acid clorhidric coerulignona trece într-un dihidroderivat incolor, din care se regenerează chinona prin oxidare.

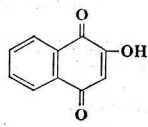
Hidroxi-naftochinone. *Juglona*, 5-hidroxi-1,4-naftochinona, cristale brune-roșii, p. t. 155°, se găsește, sub formă de leucoderivat, în cojile nucilor verzi *(Juglans regia)*. Acest leucoderivat se oxidează la aer colorîndu-se brun închis.

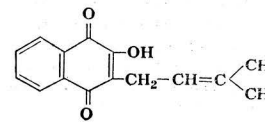
Izomeră cu juglona este *lawsona*, 2-hidroxi-1,4-naftochinona, ace galbene cu luciu metalic, care se izolează din planta indiană henna *(Lawsonia alba)*. Servește la vopsitul părului.

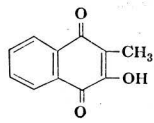
Dintre ceilalți derivați naturali ai hidroxinaftochinonei, vom mai menționa numai *lapacholul*, colorantul din lemnul de lapacho sudamerican. Com-

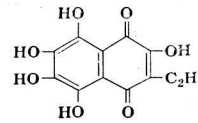
binaţia aceasta diferă de lawsonă, printr-o catenă laterală compusă dintr-un rest de izopren.


Juglonă


Lawsonă


Lapachol


Ftiocol

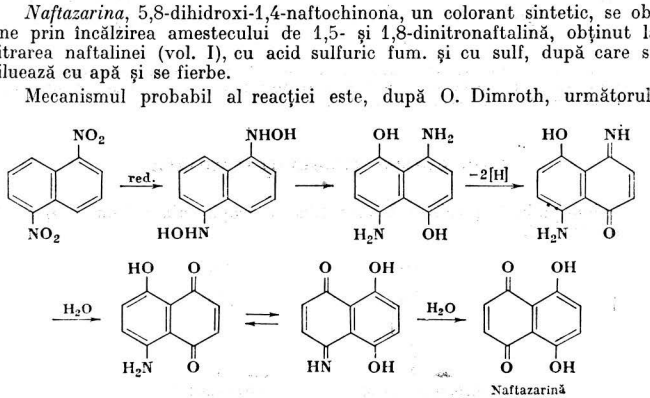

Echinocrom

Ftiocolul, 2-metil-3-hidroxi-1,4-naftochinona (ace galbene, cu p. t. 173°), a fost izolat din bacilii tuberculozei. Combinaţia aceasta se formează, probabil, prin oxidarea vitaminei antihemoragice K (v. acolo), care este tot un derivat al naftochinonei.

Echinocromul este colorantul roşu, cu funcţiune de exohormon, produs de ouăle ariciului de mare *(Arbacia pustulosa)*. În concentraţie extrem de mică ($1 : 1{,}2 \cdot 10^9$), în apă de mare, această substanţă provoacă mişcarea spermatozoizilor înspre ou, atrăgîndu-i de ex., într-o capilară, în care se află oul.

Naftazarina, 5,8-dihidroxi-1,4-naftochinona, un colorant sintetic, se obţine prin încălzirea amestecului de 1,5- şi 1,8-dinitronaftalină, obţinut la nitrarea naftalinei (vol. I), cu acid sulfuric fum. şi cu sulf, după care se diluează cu apă şi se fierbe.

Mecanismul probabil al reacţiei este, după O. Dimroth, următorul:

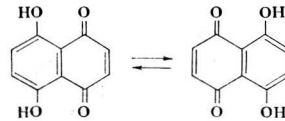


Naftazarină

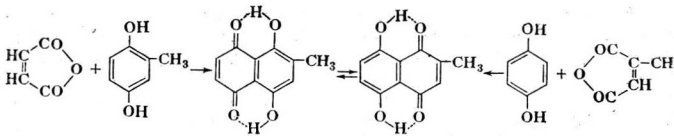
Naftazarina formează cristale roşii-brune. Se întrebuinţează sub forma combinaţiei bisulfitice uşor solubile, numită *negru de alizarină S*, pentru vopsirea lînii şi imprimarea bumbacului. Cu mordant de crom se obţine o coloraţie neagră foarte rezistentă.

Prin reducere cu clorură stanoasă, naftazarina dă 1,4,5,8-tetrahidroxinaftalină; prin oxidare cu tetraacetat de plumb, ea trece în 1,4,5,8-naftodichinonă, cristalizată aproape incoloră. Cea dintîi se oxidează foarte uşor, cea de-a doua se reduce regenerînd naftazarina.

Naftazarina şi combinaţiile înrudite prezintă o tautomerie, datorită căreia rămîne neprecizat care dintre cele două inele este în formă chinoidă:



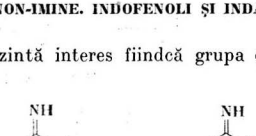
Din cauza acestei tautomerii nu se pot izola izomerii care ar trebui să se formeze prin introducerea de substituenţi în nucleul naftazarinei. Astfel se obţine aceeaşi metilnaftazarină cînd se condensează, fie anhidridă maleică cu metilhidrochinonă, fie anhidridă citraconică cu hidrochinonă:



Această tautomerie este favorizată de legăturile de hidrogen interne care uşurează migrarea hidrogenului între cele două poziţii posibile. De asemenea, structura aceasta explică formarea combinaţiei chelatice stabile cu cromul.

3. CHINON-IMINE. INDOFENOLI ŞI INDAMINE

Chinon-iminele prezintă interes fiindcă grupa chinon-iminică apare în mulţi coloranţi.

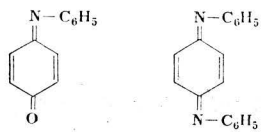


Chinon-monoimină Chinon-diimină

Chinon-monoimina se prepară din *p*-aminofenol, iar chinon-diimina din *p*-fenilendiamină, prin oxidare cu oxid de argint, în soluție eterică (R. Willstaetter, 1907). Ambele sînt substanțe solide, incolore, extrem de nestabile, sensibile la lumină. În soluție se descompun repede, polimerizîndu-se. O proprietate caracteristică a chinon-iminelor este ușurința cu care se hidrolizează cu acizi diluați, dînd chinonă și amoniac.

N-*Metil-chinon-iminele* sînt slab galbene și tot atît de nestabile ca substanțele de bază.

Prin înlocuirea atomilor de hidrogen de la azot, cu grupa C_6H_5, molecula se stabilizează. *Chinon-monoanilul*, sau N-*fenil-chinon-imina* (p. t. 97°), se obține prin oxidarea *p*-hidroxi-difenilaminei, iar *chinon-dianilul* sau N,N'-difenil-chinon-diimina (p. t. 180°), prin oxidarea difenil-*p*-fenilendiaminei, cu oxid de mercur în soluție benzenică:

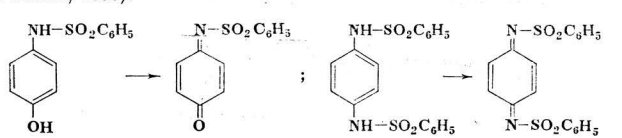


Chinon-monoanil (roșu) Chinon-dianil (roșu închis)

Compușii din această clasă au caracter chinonic. Prin reducere chinon-iminele trec în amino-fenolii sau în diaminele din care au fost preparate. Chinon-iminele simple și derivații lor N-alchilați dau aducți cu ciclopentadiena, după schema sintezei dien, la fel ca *p*-benzochinona. Chinon-dianilul reacționează cu anilina dînd azofenină.

Stabilizarea moleculei prin grupele fenil introduse la atomii de azot este rezultatul unei conjugări între aceste grupe și inelele chinonice. Această conjugare este responsabilă și pentru închiderea culorii, după cum se va arăta în alt loc.

Chinon-sulfonimide. Prin oxidarea sulfonamidei *p*-aminofenolului și a disulfonamidei *p*-fenilendiaminei, cel mai bine cu tetraacetat de plumb în acid acetic, se obțin *chinon-monosulfonimida*, respectiv *chinon-disulfonimida* (R. Adams, 1950):



Chinon-monosulfonimidă Chinon-disulfonimidă

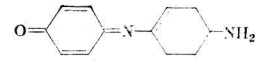
Chinon-monosulfonimida, galbenă, și chinon-disulfonimida, incoloră, sînt compuși cristalizați (p.t. 134° cu descompunere și 189°), perfect stabili. Pe

aceeași cale au fost obținute disulfonimide ale celor trei chinone ale naftalinei precum și a difenochinonei. Stabilitatea remarcabilă a acestor compuși se datorește blocării electronilor neparticipanți ai atomilor de azot, prin efectul inductiv puternic atrăgător de electroni al grupelor sulfonice.

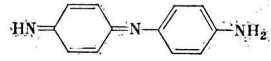
Chinon-sulfonimidele dau cu mare ușurință reacții analoage cu cele descrise înainte la chinone, de ex. adiții 1,4 de hidracizi, de hidrocarburi aromatice (sub acțiunea catalitică a clorurii de aluminiu), sinteze dien cu butadiena și omologii ei etc.

Indofenoli și indamine. Indofenolii și indaminele derivă de la N-fenil-chinon-imina, descrisă mai sus, și de la N-fenil-chinon-diimină, prin introducere de grupe HO sau NH_2 la grupele fenil. Se disting următoarele trei tipuri principale:

Indofenol

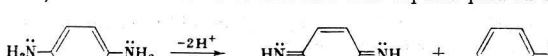


Indoanilină



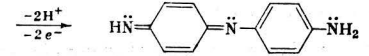
Indamină

Indofenolii și indaminele se prepară prin oxidarea amestecului unui *p*-aminofenol sau unei *p*-fenilendiamine (conținînd cel puțin o grupă NH_2), cu un fenol sau cu o amină aromatică. Oxidarea se face cu clorură ferică, cu bioxid de plumb sau cu dicromat de potasiu, la rece (în condiții mai energice se formează coloranți din clasa fenazinei; v. acolo). Cea mai simplă indamină, *albastrul fenilen*, se obține prin oxidarea unui amestec de *p*-fenilendiamină cu anilină. Se admite formarea intermediară a chinon-diiminei, care adiționează anilină în poziția 1,6, dînd naștere leucoderivatului (dihidroderivatului) indaminei. Acesta se oxidează mai departe pînă la indamină:



p-Fenilendiamină — Chinon-diimină

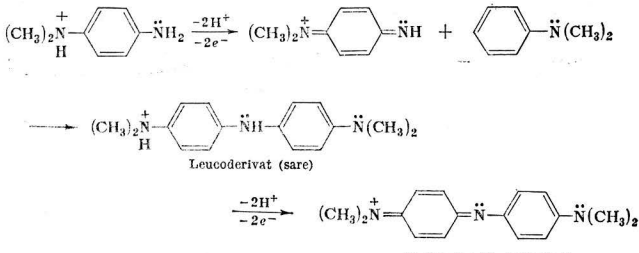
Leucoderivatul indaminei



Indamină (Albastru fenilen; baza liberă)

Asemenea împreunări de fenilendiamine cu amine aromatice își găsesc aplicații în multe sinteze de coloranți de tip indaminic.

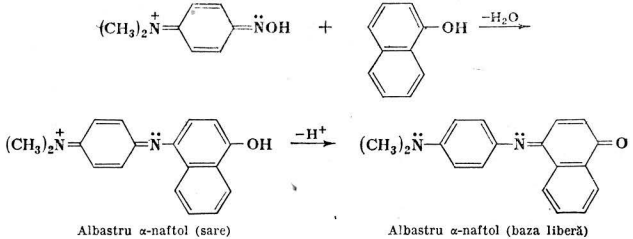
Printr-o sinteză asemănătoare se obține *verdele dimetilfenilen* (verdele lui Bindschedler), prin oxidarea unui amestec de dimetil-*p*-fenilendiamină (amina lui Wurster) cu dimetilanilină. Pentru ușurința formulării, admitem că numai grupa $N(CH_3)_2$ apare în formă de sare:



Leucoderivat (sare)

Verdele lui Bindschedler[1]

O altă metodă constă în condensarea *p*-nitrozodimetilanilinei (și la fel a *p*-nitrozofenolului) cu fenoli sau cu amine. Cu α-naftol se obține astfel *albastrul α-naftol*. Condensarea făcîndu-se în mediu acid, nitrozodimetilanilina reacționează sub forma clorhidratului ei:



Albastru α-naftol (sare) Albastru α-naftol (baza liberă)

Prin condensarea similară a clorhidratului nitrozodimetilanilinei, cu dimetilanilină, se obține verdele lui Bindschedler.

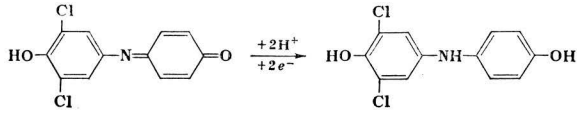
Indofenolii și indaminele simple sînt colorate albastru sau verde. Acizii hidrolizează ușor aceste combinații formînd chinonă (reacție generală a chinon-iminelor). Prin hidroliză bazică, indaminele trec în indoaniline.

[1] Pentru simplificare se vor formula aici, și la fel în cazul altor săruri de colorant, numai ionii colorați organici.

Prin hidrogenare, indofenolii și indaminele trec în *leucoderivați* (dihidroderivați) incolori. După cum se vede din formule, aceștia sînt derivați ai difenilaminei, substituiți în pozițiile *para* cu grupe OH sau NH_2. Leucoderivații se oxidează ușor, în prezența alcaliilor chiar cu oxigenul din aer, regenerînd colorantul.

Valoarea practică a indofenolilor și a indaminelor în vopsitoria textilă este mică, din cauza instabilității lor față de acizi. Unii compuși din această clasă servesc însă ca materii prime pentru fabricarea safraninelor și a coloranților de sulf. Albastrul α-naftol, ieftin și rezistent la spălare și lumină, dar nu la acizi, a fost utilizat sub formă de colorant de cadă, leucoderivatul său avînd proprietăți substantive.

Diclorindofenolul servește ca reactiv pentru acidul ascorbic fiind redus de către acest compus pînă la leucoderivat (reactivul lui Tillman):

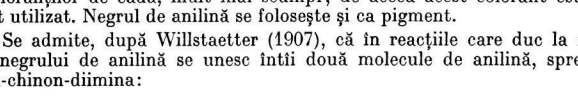


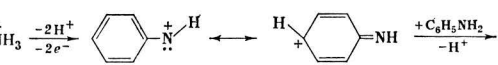
Compusul acesta are și proprietăți de indicator (albastru cu bazele și roșu cu acizii). În fotografia în culori se utilizează coloranți din clasa indofenolilor și indaminelor.

Negrul de anilină este un colorant de developare care se obține prin oxidarea directă a anilinei pe fibra de bumbac, în baie acidă. După un procedeu mai vechi, vopsirea se face într-o baie care conține anilină, dicromat de sodiu, acid clorhidric și sulfat de cupru drept catalizator de oxidare. Procedeele mai noi folosesc băi conținînd clorhidrat de anilină, clorură de amoniu, clorat de sodiu și o sare de vanadiu sau de cupru. După acest tratament fibra capătă o culoare verde închis. Pentru obținerea culorii negre, se tratează fibra încă o dată cu anilină, dicromat și acid sulfuric.

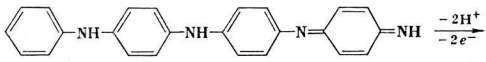
Rezistența la lumină și la clor a negrului de anilină este comparabilă cu a coloranților de cadă, mult mai scumpi; de aceea acest colorant este încă mult utilizat. Negrul de anilină se folosește și ca pigment.

Se admite, după Willstaetter (1907), că în reacțiile care duc la formarea negrului de anilină se unesc întîi două molecule de anilină, spre a da fenil-chinon-diimina:

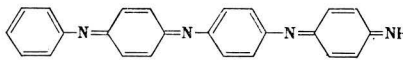




Două molecule ale acestei combinații se adiționează apoi, după schema indaminică (v. mai sus) și dau *emeraldina albastră*, care se transformă prin oxidare în *emeraldina roșie*:

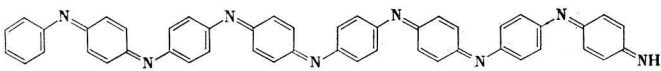


Emeraldină albastră



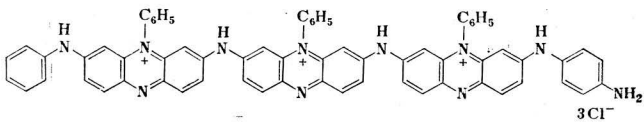
Emeraldină roșie

Două molecule de emeraldină roșie se unesc, în sfîrșit, în același mod și dau *nigranilina* (compusă din opt nuclee, cinci benzoide și trei chinoide). Aceasta prin oxidare trece în *pernigranilină*, de culoare verde închis. Molecula acestei combinații din urmă este compusă din opt nuclee, patru benzoide și patru chinoide:



Formula aceasta de poliindamină se bazează, după Willstaetter, pe următoarele fapte: prin oxidare în anumite condiții se obține *p*-benzochinonă cu un randament aproape cantitativ; inelele ce compun molecula sînt deci substituite numai în pozițiile *para*. Prin hidroliză cu acid sulfuric diluat se elimină o optime din azotul total, sub formă de amoniac. Molecula trebuie să conțină deci opt inele, dintre care unul este diferit de celelalte șapte. Acesta este inelul marginal a cărei grupă =NH trece prin hidroliză în =O degajînd amoniac. Colorantul care rezultă este negru.

Negrul de anilină propriu-zis, care se obține pe fibră după a doua tratare, corespunde după Green (1913) următoarei formule:



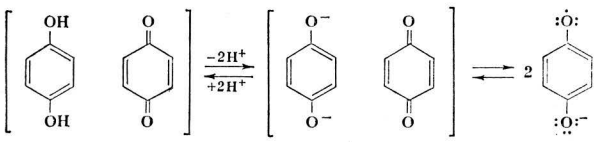
şi provine printr-o condensare oxidativă a pernigranilinei cu anilină, după schema safraninelor (v. acolo).

Prin folosirea de *p*-bromanilină, s-a dovedit că la transformarea pernigranilinei în negru de anilină intră în moleculă trei resturi de anilină.

Coloranţi de oxidare bruni, de diferite nuanţe, se obţin prin oxidarea *p*-fenilendiaminei, a unor derivaţi ai ei, precum şi ai *o*- şi *p*-aminofenolului, direct pe fibră; se utilizează pentru vopsirea blănurilor şi a părului („Ursoli").

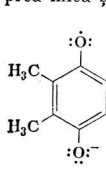
4. SEMICHINONE (RADICALI IONI CHINOIZI)

La oxidarea hidrochinonei, în mediu puternic alcalin, apare intermediar o coloraţie albastră intensă, dar trecătoare, datorită unui radical-ion, numit *semichinonă*. Acelaşi radical-ion albastru se formează la tratarea chinhidronei cu baze tari, de ex. cu metoxid de sodiu în metanol sau cu hidroxid de bariu solid. Semichinona se formează prin transferul unui electron de la anionul hidrochinonei la chinonă:



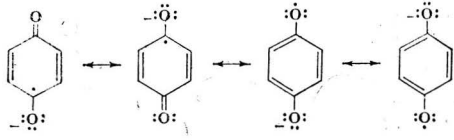
Semichinonă

În condiţiile acestor reacţii, semichinona se formează în concentraţie prea mică şi ea este prea nestabilă pentru a putea fi izolată, dar având un electron impar ea poate fi identificată prin metoda rezonanţei electronice de spin (vol. I).

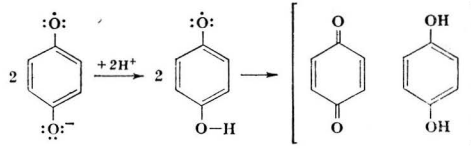


Dacă formarea chinhidronei este împiedicată steric prin substituenţi voluminoşi, cum este cazul la tetrametilbenzochinonă (durochinonă), se obţine prin reducerea acesteia o semichinonă stabilă în soluţie alcalină (la *pH* 13). Soluţia semichinonei cu formula alăturată are culoare brună şi este paramagnetică (L. Michaelis, 1938). (Dacă soluţia ar conţine o chinhidronă ar fi diamagnetică.)

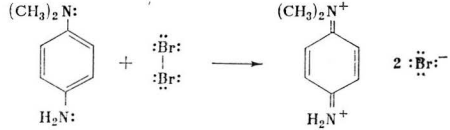
Stabilitatea radicalilor-ioni semichinonici se datorește unei conjugări a electronului impar cu ceilalți electroni neparticipanți și electronii π ai moleculei:



Semichinonele nu pot exista în soluție neutră sau acidă, fiindcă radicalul ce ia naștere prin acceptarea unui proton de la dizolvant se transformă imediat în chinhidronă, prin disproporționare (transferul unui electron și a unui proton):



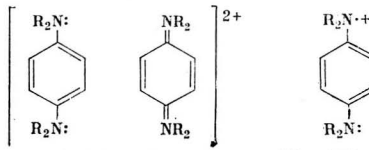
Coloranții Wurster. Semichinone au fost observate întîi cu ocazia oxidării *p*-fenilendiaminei și a unor derivați ai ei. Oxidarea completă a N-dimetil-*p*-fenilendiaminei nesimetrice (amina lui Wurster) cu brom duce la bromhidratul dimetilchinon-diiminei, de culoare slab gălbuie:



Cu numai o jumătate mol de brom se obține un compus intens colorat roșu închis, stabil în soluție, din care poate fi izolat (*roșul lui Wurster*, 1879). Din N,N-tetrametil-*p*-fenilendiamină se obține, în mod similar, *albastrul lui Wurster*. Alți derivați ai *p*-fenilendiaminei, și chiar această diamină, se comportă la fel.

Pentru explicarea culorii închise a coloranților Wurster s-a admis, la început, că aceștia au structura unor complecși moleculari analogi chinhidronelor, în care starea chinoidă ar fi uniform distribuită între ambele

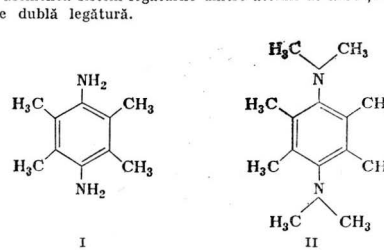
nuclee (de aceea au fost numiți „combinații merichinoide" sau parțial chinoide; Willstaetter și Piccard, 1908).



Colorant Wurster (formulare merichinoidă) Colorant Wurster (formulare semichinoidă)

Mai tîrziu s-a dovedit că această concepție este greșită. Spre deosebire de chinhidrone, sărurile Wurster nu se disociază, în soluție, în componente de culoare mai deschisă. Apoi nu se pot obține săruri Wurster mixte prin oxidarea unui amestec a două *p*-diamine aromatice diferite, așa cum se obțin chinhidrone mixte din chinone și hidrochinone diferite. În sfîrșit s-a dovedit, prin determinări de greutăți moleculare în soluție, că sărurile Wurster sînt compuse dintr-un singur inel aromatic și s-a arătat că ele sînt paramagnetice (H. Katz, 1934). Moleculele sărurilor Wurster posedă deci un număr impar de electroni și au prin urmare structura unor radical-cationi semichinonici (L. Michaelis, 1931; E. Weitz). Stabilitatea lor se datorește unor efecte de conjugare analoage acelora formulate mai sus la radicalii-anionici ai chinonelor simple.

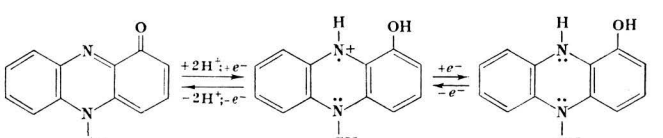
La formarea anumitor săruri Wurster au fost observate interesante efecte sterice. Așa de exemplu în timp ce diaminodurenul (I) formează o sare Wurster normală, derivatul său tetrametilat (II) nu dă naștere prin oxidare unei asemenea sări. În acest compus din urmă, grupele $(CH_3)_2N$ sînt deviate de la coplanaritatea cu nucleul, din cauza grupelor metil de la nucleul benzenic. Starea semichinoidă (ca și cea chinoidă) nu este posibilă decît într-un sistem cu structură plană, căci numai într-un asemenea sistem legăturile dintre atomii de azot și nucleu pot adopta un caracter parțial de dublă legătură.



I II

Reducerea chinonelor, chinon-iminelor etc. precum și oxidările corespunzătoare ale dihidroderivaților lor decurg în două stadii consecutive, constînd fiecare în transferul unui electron. Fenomene similare au fost observate la o serie de coloranți cu structură chinonică, cum sînt indaminele, flavinele etc.

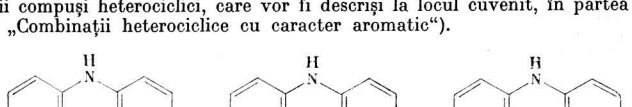
Ca exemplu al unei oxido-reduceri în două stadii vom menționa pe aceea a unui colorant fenazinic albastru, cu proprietăți antibiotice, numit *piocianină*, produs de *Bacillus pyocyaneus*, apărînd în puroi. Prin reducerea parțială a piocianinei se formează o semichinonă verde, compusă din radical-ioni paramagnetici; reducerea completă duce la un dihidroderivat incolor:



Piocianină — Semichinonă — Dihidropiocianină

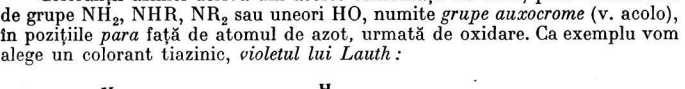
5. COLORANȚI OXAZINICI, TIAZINICI ȘI FENAZINICI (COLORANȚI AZINICI)

Combinațiile cuprinse sub titlul de mai sus derivă structural din următorii compuși heterociclici, care vor fi descriși la locul cuvenit, în partea V (v. „Combinații heterociclice cu caracter aromatic").



Fenoxazină — Fenotiazină — Dihidrofenazină

Coloranții azinici derivă din aceste combinații de bază, prin introducere de grupe NH_2, NHR, NR_2 sau uneori HO, numite *grupe auxocrome* (v. acolo), în pozițiile *para* față de atomul de azot, urmată de oxidare. Ca exemplu vom alege un colorant tiazinic, *violetul lui Lauth:*

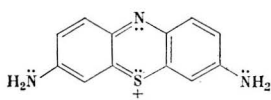


Leucoderivat (bază) — Leucoderivat (sare) — Ion colorat (formulă *p*-chinoidă)

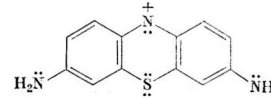
După cum se vede din formule, coloranții azinici pot fi considerați ca *derivați ciclici ai indaminelor*, în care cele două inele benzenice sînt legate între ele printr-un atom de oxigen, sulf sau azot, închizîndu-se prin aceasta inelul mijlociu heterociclic. Ca și indaminele, coloranții azinici au grupe NH_2, NHR sau NR_2, în poziția *para* față de un atom de azot central, ceea ce face posibilă apariția unei *structuri chinoide*, analoage aceleia a indaminelor. Înrudirea cu indaminele nu este numai formală căci, după cum se arată

mai departe, metoda generală de formare a coloranților azinici pornește de la indamine.

În afară de formularea *p*-chinoidă de mai sus (care va fi folosită și în cele ce urmează), au mai fost discutate și alte formulări, de exemplu:



Formulare o-chinoidă



Formulare cu sarcina la atomul de azot central

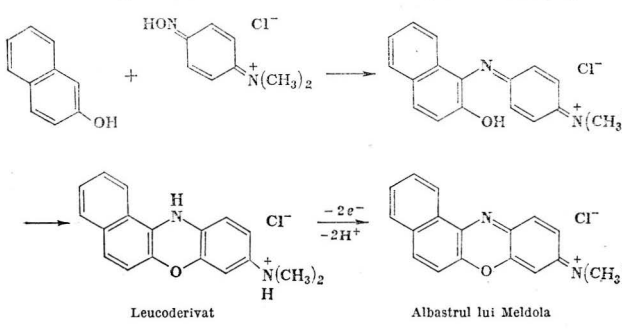
Cum diferitele formule propuse nu se deosebesc între ele prin poziția atomilor, ci numai prin repartiția electronilor π într-un sistem conjugat, ele nu sînt altceva decît structurile limită ale unui sistem mezomer sau conjugat.

Istoric. Primul colorant organic sintetic, un derivat al fenosafraninei, *mauveina*, a fost obținut de W. Perkin (1856), prin oxidarea anilinei. Curînd după aceea au fost descoperite safraninele și indulinele, din clasa coloranților fenazinici. *Albastrul-metilen*, primul colorant tiazinic cu aplicații industriale, a fost sintetizat de H. Caro în 1877, iar primul colorant oxazinic, *albastrul lui Meldola*, în 1879. Pornind de la aceste începuturi s-a dezvoltat industria „coloranților de anilină", bazată pe prelucrarea gudroanelor de cărbuni.

Structurile coloranților azinici și mecanismele reacțiilor lor de formare au fost stabilite către sfîrșitul secolului trecut prin lucrările lui: Witt, Nietzki, Bernthsen, Kehrmann și O. Fischer cu Hepp.

Coloranții azinici clasici sînt coloranți bazici care vopsesc în nuanțe vii, dar sînt puțin rezistenți la lumină și clor. De aceea și din cauza descoperirii altor coloranți mai rezistenți, mulți din vechii coloranți azinici au pierdut astăzi din importanța lor.

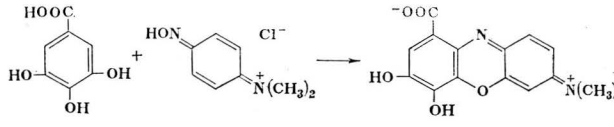
Coloranți oxazinici. *Albastrul lui Meldola* se prepară prin încălzirea β-naftolului cu clorhidratul nitrozodimetilanilinei. Indofenolul format intermediar se ciclizează prin adiție 1,4 intramoleculară; se formează astfel leucoderivatul colorantului, care se oxidează pe socoteala nitrozodimetilanilinei luată în exces (și care se transformă în N-dimetil-*p*-fenilendiamină):



Leucoderivat

Albastrul lui Meldola

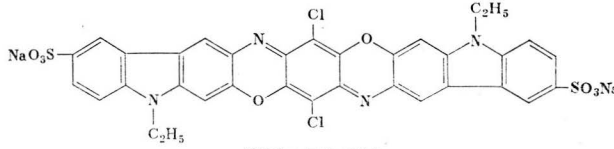
Metoda aceasta a fost aplicată, în diverse variante, la fabricarea altor coloranți oxazinici. Astfel, prin condensarea acidului galic cu nitrozodimetilanilină se obține *galocianina:*



Galocianină

Esterul metilic al galocianinei, un colorant violet numit *prune*, și amida respectivă, *albastrul de galamină*, se obțin în mod asemănător prin condensarea esterului metilic, respectiv amidei, acidului galic cu clorhidrat de nitrozodimetilanilină.

Coloranții oxazinici bazici de acest tip sînt utilizați în imprimeria textilă, deoarece ei sînt distruși („ronjați") de unii agenți oxidanți, cum sînt cloranții, și sînt transformați de ditioniți în leucoderivați, care se reoxidează la aer. Derivații galocianinei se utilizează și sub forma de coloranți pe mordant de crom, atît pentru lînă cît și pentru bumbac. O dezvoltare modernă importantă a coloranților oxazinici a condus la coloranți substantivi pentru bumbac, cu o foarte mare rezistență la lumină. Un exemplu este *albastrul supra sirius*, care se obține prin condensarea N-etil-3-amino-carbazolului cu cloranil, urmată de ciclizare intramoleculară dublă și sulfonare:

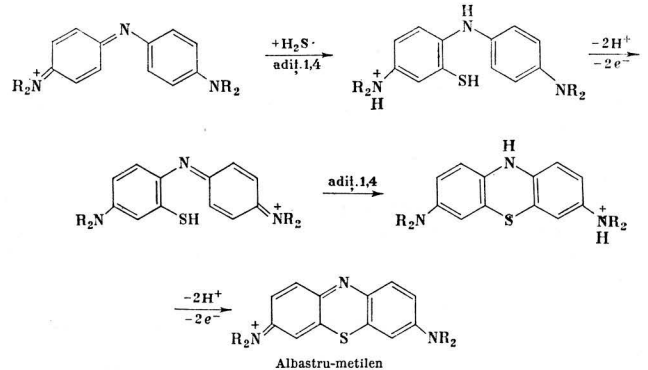


Albastru supra sirius

Coloranți tiazinici. *Violetul lui Lauth* (1876) formulat mai sus, un colorant astăzi părăsit, se prepară prin oxidarea, cu clorură ferică, a *p*-fenilendiaminei împreună cu hidrogen sulfurat.

Albastrul-metilen a fost obținut, la început, printr-o metodă similară, pornind de la N-dimetil-*p*-fenilendiamină. Intermediar se formează o inda-

mină (verdele lui Bindschedler), care reacționează cu H_2S, prin adiții 1,4 urmate de oxidare, după schema generală (R = CH_3):



Albastru-metilen

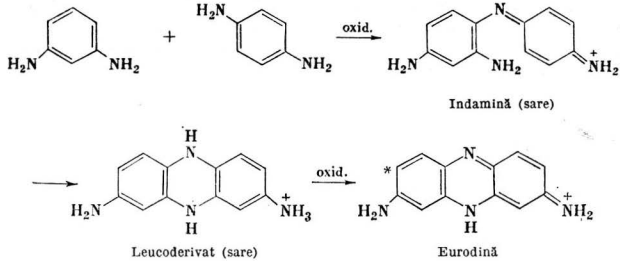
Procedeul tehnic pentru fabricarea albastrului-metilen (Bernthsen) se deosebește de cel de mai sus prin înlocuirea hidrogenului sulfurat cu acid tiosulfuric (tiosulfat de sodiu și sulfat de aluminiu). În locul grupei —SH intră în moleculă grupa —S—SO_3H, din care grupa —SO_3H se elimină în faza finală a sintezei ca H_2SO_4. Oxidarea se face cu dicromat.

Despre stabilirea structurii coloranților tiazinici, v. „Fenazina".

Albastrul-metilen vopsește lîna, precum și bumbacul tratat cu tanin (colorant bazic). Albastrul-metilen este un așa-numit *colorant vital*, deoarece are proprietatea de a colora unele părți ale țesutului viu (de ex. nervii periferici) mai puternic decît altele. Servește de asemenea în tehnica bacteriologică, pentru a colora anumiți germeni patogeni, cum sînt gonococii și bacilii holerei și ai tuberculozei (a servit de ex. la descoperirea celor din urmă; R. Koch, 1882). Albastrul-metilen se utilizează ca dezinfectant slab extern, pentru unele afecțiuni ale pielii și mucoaselor.

Coloranți fenazinici. Se numesc *eurodine*, derivații sărurilor (clorurilor) de fenaziniu, cu grupe NH_2 la nucleu; *eurodolii* sînt compușii similari cu grupe HO.

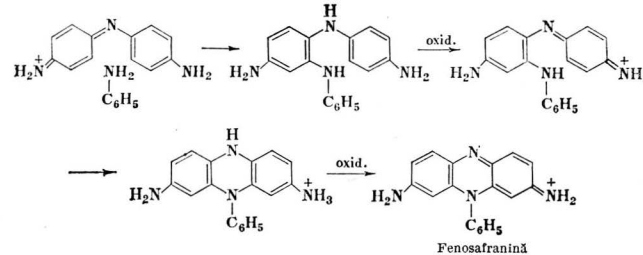
Eurodina se prepară prin oxidarea unui amestec de *m*- și *p*-fenilendiamină. Intermediar se formează o indamină, care se poate izola, și care prin adiție chinoidă intramoleculară și oxidare trece în colorantul fenazinic:



Eurodinele și eurodolii sînt coloranți roșii, căzuți în desuetudine. Un derivat metilat (în poziția *) al eurodinei (roșul toluilen), preparat prin aceeași metodă dar folosind *m*-toluilendiamină în loc de *m*-fenilendiamină, este utilizat ca indicator, sub numele de *roșu neutral.*

Mai importanți din punct de vedere tehnic sînt coloranții numiți *safranine*, derivînd de la sărurile de N-*fenilfenaziniu*. Se deosebesc monoaminoderivați sau *aposafranine* și diamino-derivați sau *safranine* propriu-zise.

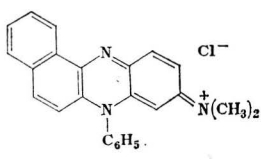
Cea mai simplă safranină, *fenosafranina* sau *safranina B*, se obține prin oxidarea cu dicromat și acid clorhidric a unui amestec de *p*-fenilendiamină (1 mol) cu anilină (2 moli). Se formează întîi o indamină (albastrul-fenilen), care adiționează apoi anilină, prin adiție 1,4 etc:



Se cunosc numeroși derivați ai fenosafraninei, printre care un derivat dimetilat la nucleu, *safranina T*, un altul dimetilat la una din grupele NH_2,

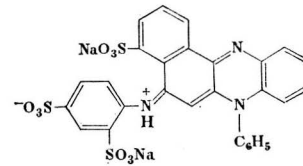
fuchsia etc., care s-au bucurat de importanță tehnică, dar astăzi sînt părăsiți. Din aceeași categorie face parte *mauveina*, primul colorant obținut prin sinteză.

Derivații benzofenazinei, fenilați la unul din atomii de azot (10) ai ciclului, poartă numele de *rozinduline*, cînd conțin o grupă NH_2 la inelul naftalinic și *izorozinduline*, cînd grupa auxocromă este fixată de nucleul benzenic. Ca exemplu vom menționa:



Albastrul neutral

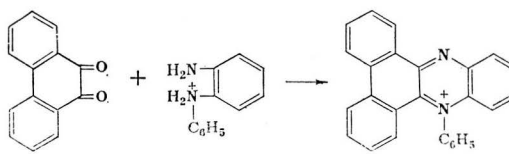
și



Azocarminul

Azocarminul, de culoare roșie-albăstruie, și alți reprezentanți ai aceleiași grupe de coloranți acizi pentru lînă se caracterizează printr-o bună rezistență la lumină.

Flavindulina se obține prin condensarea fenantrenchinonei cu o aminodifenilamină, în prezența acidului clorhidric:

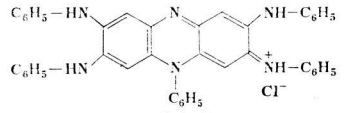


Flavindulină

Flavindulina are proprietățile unui colorant bazic și a fost utilizată înainte în imprimeria de bumbac și pentru vopsirea pielii, în nuanțe galben-brune.

Indulinele sînt coloranți albaștri, cu nucleul safraninelor de care sînt legate mai multe grupe $-NHC_6H_5$. Indulinele se obțin prin încălzirea unor compuși azoici, de obicei a *p*-aminoazobenzenului, cu anilină și acid clorhidric, la 180°. În această reacție se formează întîi azofenină care trece apoi într-un amestec de coloranți fenazinici, cu structură asemănătoare, insolubili în apă dar solubili în etanol. La încălzire scurtă se obțin amestecuri cu nuanțe albastre-verzi; la continuarea încălzirii, cu adăugare de anilină, culoarea se închide (diverse mărci comerciale, B, 3B, 6B etc.). Produsul obținut nu este unitar, ci este un amestec din care s-au izolat, în afară de derivatul cu patru grupe C_6H_5NH, formulat mai jos, combinații similare cu o singură, cu două și cu trei asemenea grupe. Baza liberă a indulinelor este solubilă în grăsimi și ceruri; clorhidra-

tul se dizolvă în alcool. Induline solubile în apă („albastru solid") se obțin prin sulfonare și servesc la vopsirea mătăsii.



Indulină 6B

Nigrosinele sînt amestecuri de coloranți negri, cu structură înrudită cu a indulinelor. Se obțin prin încălzirea anilinei cu nitrobenzen și clorură feroasă, la 170°. Baza liberă, solubilă în grăsimi, servește în mari cantități pentru fabricarea cremei de ghete și a panglicilor pentru mașini de scris.

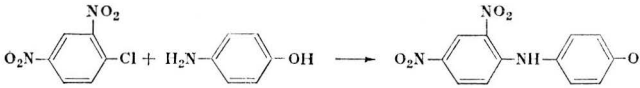
Coloranți de sulf. Primii coloranți de sulf, de culoare galbenă și brună, numiți *cachou de Laval*, au fost obținuți de Croissant și Bretonnière (1873), prin topirea rumegușului de lemn, a tărițelor, coarnelor și altor deșeuri organice, cu sulf și sulfură de sodiu (polisulfură) la circa 300°. În timpul topirii se degajă hidrogen sulfurat. Culoarea coloranților astfel obținuți este cu atît mai închisă cu cît temperatura topiturii este mai înaltă.

R. Vidal (1893) a aplicat procedeul topirii cu sulf la o substanță organică definită, *p*-fenilendiamina (și mai tîrziu la *p*-aminofenol) obținînd un colorant negru *(negrul lui Vidal)*. Astăzi se utilizează, pentru fabricarea coloranților de sulf, în deosebi amino-fenoli, care pot fi obținuți chiar în cursul reacției din nitro-fenoli, sub acțiunea reducătoare a sulfurii alcaline. De asemenea se utilizează hidroxi-amino-derivați ai difenilaminei (indofenoli) precum și coloranți azinici. Procedeul topirii cu polisulfură a fost înlocuit, în fabricarea multor coloranți de sulf, printr-un procedeu (tot empiric) de „sulfurare" cu o soluție de sulf în sulfură de sodiu, la fierbere. Timpul de încălzire și unele adaosuri, cum sînt sărurile de cupru, pot influența mult nuanța colorantului rezultat.

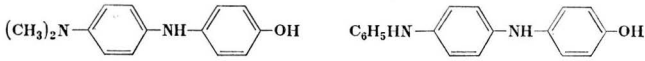
Pînă astăzi nu se cunoaște structura completă a nici unui colorant de sulf. Sulful joacă probabil în reacția de formare același rol ca agenții oxidanți în sintezele coloranților azinici; au loc reacții de reducere (formare de H_2S și tiosulfat, ca produși secundari) și probabil reacții de ciclizare cu închiderea unor inele tiazinice. Acestea se unesc între ele prin grupe S—S, dînd molecule de mare complexitate și, de obicei, amestecuri neunitare.

Coloranții de sulf au, pe lîngă avantajul ieftinătății, pe acela al unei rezistențe mari la spălare, lumină și la agenții chimici (cu excepția clorului), fiind întrecuți în această privință numai de coloranții antrachinonici de cadă. Un dezavantaj al coloranților de sulf este lipsa unei „palete" de culori complete. Nu se obțin nuanțe curate roșii și violete, iar cele galbene și portocalii sînt lipsite de vioiciune. În schimb, coloranții de sulf negri, albaștri, bruni și verzi sînt deosebit de prețioși și de aceea ating producții mari. Negrul de sulf T este, dintre toți coloranții sintetici, acela ce se fabrică în cea mai mare cantitate.

Pentru coloranții de sulf galbeni și portocalii, intermediarul cel mai important este *m*-toluilendiamina, cu diferite adaosuri ca: benzidină, *m*-nitroanilină, *o*-aminofenol, diftaloil-*p*-fenilendiamină etc. Coloranți bruni se obțin din 1,8-dinitronaftalină și din dinitro-hidroxi-difenilamină:

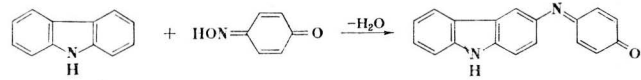


Prin încălzirea acestui compus cu hidroxid de sodiu și apoi cu sulf se obține *brunul imedial*, iar prin topire cu polisulfură, *negrul imedial*. Printr-un tratament diferit, același intermediar dă *albastrul imedial*. Următorii doi derivați ai difenilaminei, supuși procesului de sulfurare, dau coloranți albaștri *(albastru imedial briliant* și *pirogen-indigo)*:



Negrul de sulf T se obține din 2,4-dinitrofenol (preparat *in situ* din 2,4-dinitro-clorbenzen și NaOH) prin încălzire cu o soluție de sulf în sulfură de sodiu, de obicei sub presiune, la 140°.

Diferiți de coloranții de sulf obișnuiți, prin metoda de vopsire, sînt așa-numiții *coloranți de cadă sulfurați*. Cel mai important reprezentant, *albastrul hidron*, se obține prin procedeul sulfurării, dintr-un indofenol al carbazolului preparat din *p*-nitrozofenol prin condensare cu carbazol:



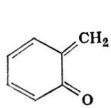
Alți coloranți de cadă sulfurați se obțin prin topirea cu polisulfură a antracenului, acenaftenului, fenantrenului, pirenului și a unor derivați ai antrachinonei.

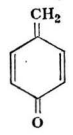
Coloranții de sulf servesc pentru vopsirea bumbacului. Despre metoda de vopsire, specifică acestor coloranți, s-a vorbit în alt loc (p. 462). Coloranții de cadă sulfurați se aplică, întocmai ca ceilalți coloranți de cadă, din băi de ditionit.

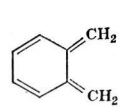
6. CHINOMETANI (METILENCHINONE)

După cum la înlocuirea atomilor de oxigen din chinone, cu grupe $=NH$ sau $=NR$, se păstrează caracterul chinoid al acestora, acest caracter nu se pierde nici atunci cînd atomii de oxigen din chinone sînt înlocuiți cu grupe $=CH_2$ sau $=CR_2$.

Chinometanii simpli, cum sînt cei formulați mai jos, sînt compuși extrem de reactivi, greu sau imposibil de izolat:


o-Chinometan


p-Chinometan


o-Chinodimetan

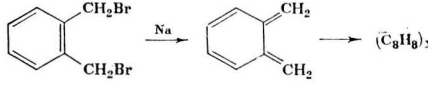
p-Chinodimetan

o-Chinometanul se formează la piroliza, în stare de vapori, a unui eter cu următoarea formulă (P. D. Gardner, 1959):

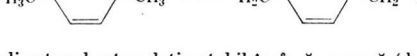
Răcit repede la —50°, chinometanul se condensează sub forma unui lichid, care se transformă însă spontan, la 0°, într-un trimer cristalizat, cu structura unui compus heterociclic.

p-Chinometanul nu pare să fi fost izolat pînă în prezent.

o-Chinodimetanul se formează la eliminarea halogenului, cu sodiu sau cu alte metale, din *o*-dibromxilen; produsul ce ia naștere se polimerizează imediat (F. G. Mann, 1954):

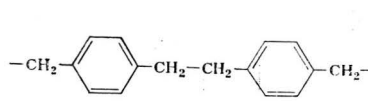


p-Chinodimetanul (p-xililenul) se formează prin piroliza *p*-xilenului, la trecere prin tuburi încălzite la 800—1 000° (M. Szwarc și L. A. Errede, 1947):

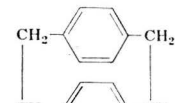


p-Chinodimetanul este relativ stabil în fază gazoasă (de ex. nu se modifică, timp de 0,5 secunde, la trecerea printr-un tub de 3 m lungime), dar se polimerizează îndată ce vaporii sînt condensați prin răcire. Polimerul format are structură macromoleculară filiformă. În cantitate mică se formează și un dimer, *paraciclofanul*, care a mai fost obținut și prin tratarea

dibromurii de *p*-xililen, cu sodiu metalic, în soluție foarte diluată (D. J. Cram, 1951).

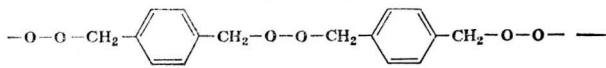


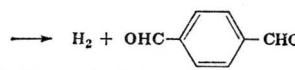
Polimer macromolecular



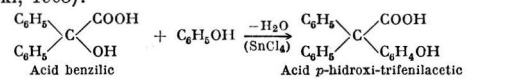
[2,2]-Paraciclofan

Cu vapori de iod, *p*-chinodimetanul gazos dă iodură de *p*-xililen, iar cu oxigenul formează un peroxid macromolecular (copolimer cu oxigenul). Acesta se descompune la încălzire cu apă, în hidrogen și aldehidă tereftalică:





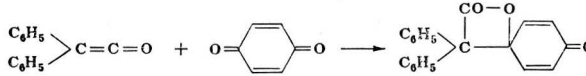
Difenil-chinometanul (fucsona). Prin condensare cu fenol, acidul benzilic trece într-un hidroxi-acid care, decarbonilat cu acid sulfuric conc., dă *p*-hidroxi-trifenilcarbinol; acesta elimină o moleculă de apă la încălzire (A. Bistrzycki, 1903):

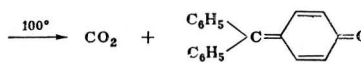


Acid benzilic — Acid *p*-hidroxi-trifenilacetic

p-Hidroxi-trifenilcarbinol — Fucsonă

O altă metodă de preparare constă în adiția chinonei, la difenilcetenă, și descompunerea termică a β-lactonei nestabile obținute (Staudinger):

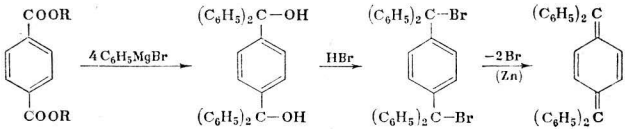




Fucsona formează cristale galben-brune. Cu zinc și acid acetic ea dă prin reducere *p*-hidroxi-trifenil metan. Fucsona adiționează ușor apă, în cataliză acidă sau bazică, regenerînd *p*-hidroxi-trifenilcarbinolul. Atît hidroxi-trifenilmetanul cît și hidroxi-trifenilcarbinolul sînt incolori.

Fucsona este combinația de bază a coloranților din grupa trifenil-metanului.

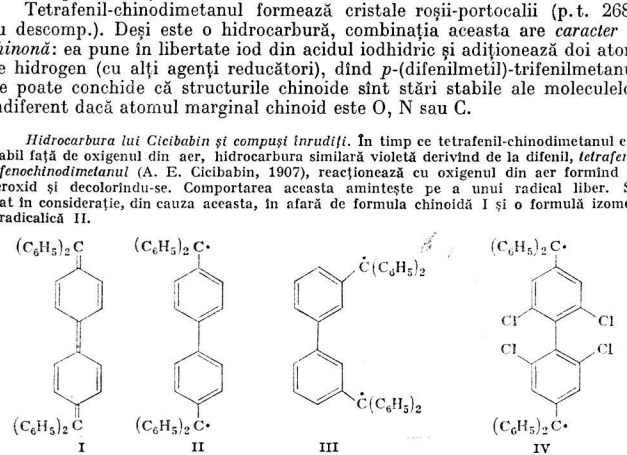
Tetrafenil-chinodimetanul. Combinația aceasta se prepară pornindu-se de la esterul acidului tereftalic, prin acțiunea bromurii de fenil-magneziu:



Tetrafenil-chinodimetanul se poate obține și din fucsonă, prin adiție la difenilcetenă și descompunere termică, o reacție similară celei formulate mai sus pentru obținerea fucsonei.

Tetrafenil-chinodimetanul formează cristale roșii-portocalii (p.t. 268°, cu descomp.). Deși este o hidrocarbură, combinația aceasta are *caracter de chinonă*: ea pune în libertate iod din acidul iodhidric și adiționează doi atomi de hidrogen (cu alți agenți reducători), dînd *p*-(difenilmetil)-trifenilmetanul. Se poate conchide că structurile chinoide sînt stări stabile ale moleculelor, indiferent dacă atomul marginal chinoid este O, N sau C.

Hidrocarbura lui Cicibabin și compuși înrudiți. În timp ce tetrafenil-chinodimetanul este stabil față de oxigenul din aer, hidrocarbura similară violetă derivînd de la difenil, *tetrafenil-difenochinodimetanul* (A. E. Cicibabin, 1907), reacționează cu oxigenul din aer formînd un peroxid și decolorîndu-se. Comportarea aceasta amintește pe a unui radical liber. S-a luat în considerație, din cauza aceasta, în afară de formula chinoidă I și o formulă izomeră biradicalică II.



Prin metode chimice nu este posibil să se hotărască între aceste două structuri posibile ale hidrocarburii lui Cicibabin. Pentru comparație s-a sintetizat hidrocarbura izomeră III, care nu poate avea structură chinoidă fiindcă cele două grupe difenilmetil ocupă poziții *meta* în restul de bifenil (W. Schlenk, 1915). Hidrocarbura III are proprietăți tipice de radical liber:

cu oxigenul formează un peroxid; în dizolvanți inerți se dizolvă în forma unui monomer colorat roșu-portocaliu, în echilibru cu un dimer incolor; în stare solidă este dimeră și incoloră. Prin aceasta, hidrocarbura lui Schlenk se deosebește de a lui Cicibabin care este monomeră și colorată chiar în stare solidă. Această deosebire nu este însă concludentă, căci se cunosc și alți radicali triarilmetil liberi ce nu au tendința de a dimeriza (v. vol. I, „Radicali liberi cu viață lungă").

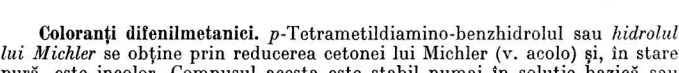
Formula II de mai sus reprezintă o stare triplet, căci conține doi electroni necuplați, cu spin paralel (↑↑), în timp ce formula I simbolizează o stare singlet, toți electronii moleculei cuplați și având deci spini opuși (↑↓). Pare deci posibil să se poată alege între formulele I și II ale hidrocarburii lui Cicibabin, prin determinarea susceptibilității magnetice. Prin aplicarea acestei metode, nu s-a detectat însă paramagnetism la hidrocarbura lui Cicibabin.

Un compus cu formula I conține un sistem de electroni π conjugat extins, ceea ce presupune coplanaritatea celor două inele ale difenilului. Dacă coplanaritatea inelelor este împiedicată steric prin introducerea de substituenți voluminoși în pozițiile 2 și 2′, conjugarea continuă, și deci și starea chinoidă, nu mai sînt posibile. În concordanță cu această prevedere a teoriei, s-a găsit că hidrocarbura lui Cicibabin substituită cu patru atomi de clor în pozițiile 2,2′ este paramagnetică și are deci structura diradicalică IV (E. Müller, 1939). La fel este paramagnetic compusul analog cu patru grupe metil în aceleași poziții (W. Theilacker, 1940). Biradicalii de tipul IV se comportă deci ca doi radicali trifenilmetil legați între ei în așa mod încît electronii lor împari să nu se influențeze reciproc.

Problema structurii hidrocarburii lui Cicibabin a fost definitiv elucidată prin metoda spectrului de rezonanță electronică de spin (vol. I). S-a stabilit pe această cale că hidrocarbura lui Cicibabin are în soluție benzenică 0,005 molară un conținut de triplet de 4—5% (G. W. Wheland, 1952; W. R. Vaughan, 1956). Majoritatea moleculelor (în soluție, la temperatura camerei) au deci o distribuție a electronilor corespunzînd stării singlet I și numai un mic procent din molecule, mai bogate în energie, sînt în echilibru cu acestea și au starea triplet II. Rezultă din aceste date ale echilibrului că starea singlet și triplet diferă în cazul acesta printr-o energie de 2,5 kcal/mol (în concordanță cu rezultatul calculelor mecanic-cuantice).

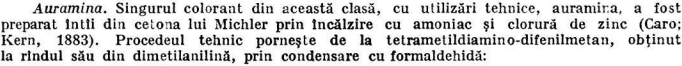
7. COLORANȚI DIFENIL- ȘI TRIFENILMETANICI

Coloranți difenilmetanici. *p*-Tetrametildiamino-benzhidrolul sau *hidrolul lui Michler* se obține prin reducerea cetonei lui Michler (v. acolo) și, în stare pură, este incolor. Compusul acesta este stabil numai în soluție bazică sau neutră; în soluție acidă se transformă într-un colorant albastru închis (v. mai departe transformarea similară a pararozanilinei):

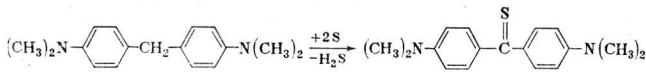


Hidrolul lui Michler Colorantul lui Michler

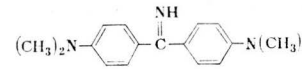
Auramina. Singurul colorant din această clasă, cu utilizări tehnice, auramina, a fost preparat întîi din cetona lui Michler prin încălzire cu amoniac și clorură de zinc (Caro; Kern, 1883). Procedeul tehnic pornește de la tetrametildiamino-difenilmetan, obținut la rîndul său din dimetilanilină, prin condensare cu formaldehidă:



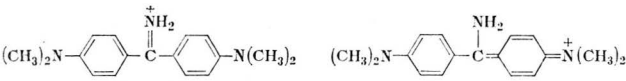
Acest compus, încălzit cu sulf la 200°, trece într-o tiocetonă:



Dacă încălzirea se face în prezență de clorură de amoniu solidă și de amoniac gazos, cu NaCl ca diluant, se obține baza liberă a auraminei (Sandmeyer, 1889).



Auramină
(bază liberă) (I)



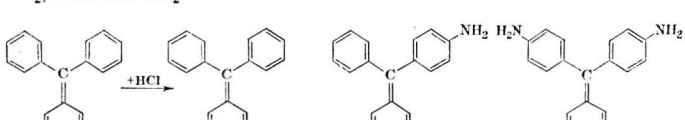
Auramină
(cation; formulare iminică)
(II)

Auramină
(cation; formulare chinoidă)
(III)

Baza liberă a auraminei este incoloră (formula I); clorhidratul are o culoare galbenă, vie. Dacă acest compus ar avea o structură chinoidă (III) analoagă cu a colorantului lui Michler, culoarea ar trebui să fie albastră. Fiindcă teoria clasică nu era capabilă să explice deschiderea culorii, de la albastru la galben, produsă de introducerea grupei NH_2 la carbonul central, s-a admis multă vreme o formulă iminică (II). (Despre acest efect de deschidere a culorii produs de grupa NH_2, v. p. 552.)

Auramina (clorhidrat) este un colorant puțin rezistent la lumină. Acizii, bazele și chiar apa de 70° îl hidrolizează, formînd cetona lui Michler. Din cauza vioiciunii culorii sale și a ieftinătății, auramina este totuși încă mult utilizată pentru vopsirea hîrtiei, a mătăsii și a pielii.

Coloranți trifenilmetanici. *Principalele tipuri.* Se deosebesc coloranți trifenilmetanici *acizi* și *bazici*. Cei dintîi derivă de la fucsonă, prin substituire cu grupe hidroxil, în pozițiile *para* ale inelelor benzenice. Coloranții trifenilmetanici bazici (de care ne ocupăm întîi) derivă în mod similar de la *fucsonimină*, sau mai exact de la o *sare de fucsonimoniu*, prin introducere de grupe NH_2, NHR sau NR_2:



Fucsonimină
(bază liberă)

Sare de fucsonimoniu

Violetul lui Doebner
(sare)

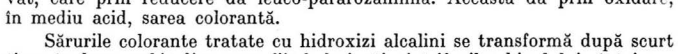
Pararozanilină
(sare

Fucsonimina este incoloră (comparați cu chinonimina). *Clorura de fucsonimoniu*, care se formează ușor din *p*-amino-trifenilcarbinol prin tratare cu acid clorhidric, are o culoare roșie portocalie puțin intensă. Compusul cu două grupe NH_2 în moleculă, *violetul lui Doebner*, absoarbe intens lumina; de asemenea și *pararozanilina*, cu trei grupe NH_2. Culoarea acestui compus din urmă este însă puțin mai deschisă (roșie, cu nuanță albăstruie) decît a celui cu două grupe NH_2.

Culoarea închisă și intensă depinde deci, pe de o parte, de prezența a cel puțin două grupe NH_2 (grupe auxocrome) în moleculă, pe de altă parte de starea ionizată a moleculei. De aceea formele colorate ale acestor compuși se numesc *săruri colorante* (fireşte numai cationul acestor săruri este colorat).

Prin reducere, sărurile colorante trec în dihidroderivați sau *leucoderivați* incolori (de la *leucos* = alb).

Leucoderivații coloranților trifenilmetanici au jucat un rol istoric important în stabilirea structurii acestor compuși. Astfel s-a dovedit că leuco-pararozanilina este *p,p',p''*-triamino-trifenilmetanul, căci prin diazotare și reducere cu etanol se obține trifenilmetan (Emil și Otto Fischer, 1878):



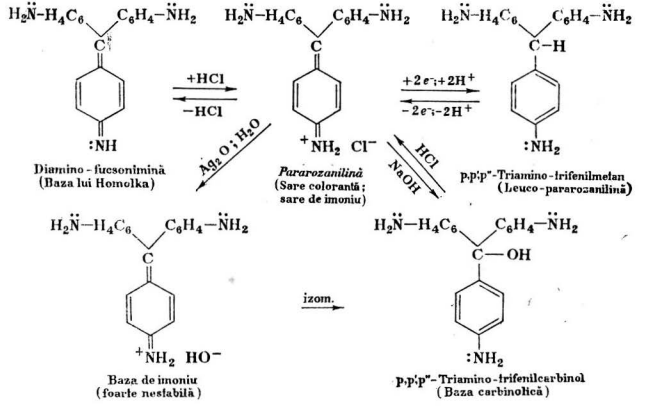
Pe de altă parte, trifenilmetanul a fost transformat într-un trinitro-derivat, care prin reducere dă leuco-pararozanilina. Aceasta dă prin oxidare, în mediu acid, sarea colorantă.

Sărurile colorante tratate cu hidroxizi alcalini se transformă după scurt timp în *baze carbinolice*, care fiind derivați ai trifenilcarbinolului sînt incolore (*pseudobaze*, cu grupa OH legată covalent de atomul de carbon central). Tratate cu acizi, bazele carbinolice regenerează sarea colorantă (efect de indicator).

S-a putut dovedi existența trecătoare a unor baze hidroxilice adevărate, *bazele de imoniu*, prin tratarea unei soluții apoase de sare colorantă (pararozanilină) cu oxid umed de argint (care reacționează ca AgOH). La început soluția este colorată și conduce curentul electric, deci conține ionul colorat al pararozanilinei și ionul hidroxil; după scurt timp conductibilitatea scade însă și totodată soluția se decolorează (A. Hantzsch, 1900). Ionul hidroxil (fiind mai nucleofil decît ionul Cl^-) se combină cu ionul colorat dînd baza carbinolică neionizată (pseudobază). Reacția aceasta nu este instantanee.

Prin tratarea pararozanilinei cu alcalii, în anumite condiții, s-a putut elimina o moleculă de HCl, obținîndu-se chinon-imina respectivă, *baza lui Homolka*. Aceasta are o culoare galben-brună puțin intensă. Este o bază puternică, ce se combină ușor cu acizi chiar slabi, cum este acidul carbonic, regenerînd sărurile intens colorate ale pararozanilinei.

Următoarea schemă redă relațiile dintre diferiții derivați ai pararozanilinei.



Formularea chinoidă a coloranților trifenilmetanici a fost introdusă în cazul rozanilinei de E. și O. Fischer (care au propus o formulă diferind în unele detalii de aceea întrebuințată mai sus) și a fost apoi generalizată de H. E. Armstrong (1888) și de R. Nietzki (1894).

În sprijinul formulelor chinoide pledează interconversia oxido-reducătoare dintre coloranți și leucoderivați și mai ales izolarea bazei lui Homolka, un compus neionizat, a cărui structură chinon-iminică este în afară de orice îndoială. Extinderea formulării chinoide asupra sărurilor colorante se sprijină însă pe baze experimentale mult mai puțin sigure.

Un număr de fapte experimentale nu sînt interpretate satisfăcător de teoria structurii chinoide a sărurilor colorante. Această teorie nu explică pentru ce sarea colorantă (de ex. parazoanilina) este colorată mult mai intens și mai închis decît baza iminică corespunzătoare (baza lui Homolka). Potrivit formulelor, ambele au același cromofor (grupa chinon-iminică) și ar trebui să aibă deci aceeași culoare. De asemenea teoria clasică nu poate explica pentru ce introducerea unui al doilea auxocrom în ionul de fucsonimoniu produce o închidere și o intensificare enormă a culorii (v. mai sus clorura de fucsonimoniu și violetul lui Doebner). În general, vechea teorie nu poate explica acțiunea grupelor auxocrome. De asemenea, teoria clasică nu dă socoteală în mod satisfăcător pentru ce introducerea celei de-a treia grupe NH_2 deschide puțin culoarea, în loc de a avea efectul contrar.

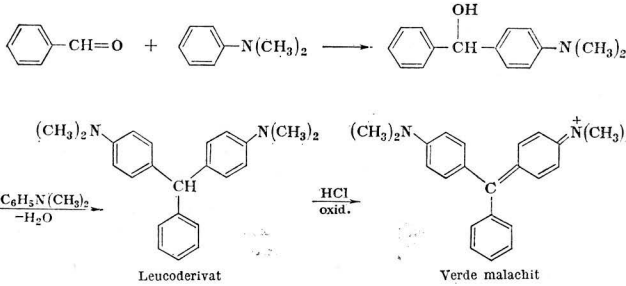
O dată cu progresele realizate de teoria electronică s-a ajuns la concluzia că formulele chinoide clasice nu pot fi singurele corecte, fiindcă nu țin seama de multiplele posibilități de

repartiție a electronilor în sistemele conjugate extinse din ionii sărurilor colorante. Conform teoriei electronice, electronii π ai acestor sisteme nu pot fi localizați în formele „înghețate" reprezentate prin formulele clasice. Dimpotrivă este necesar să se țină seama de toate posibilitățile de repartiție ale electronilor π în ionii sau moleculele coloranților, căci repartiția acestor electroni determină culoarea. (Pentru amănunte v. „Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici".)

Cu toate aceste neajunsuri, formulele chinoide s-au dovedit a fi cele mai practice pentru reprezentarea *aproximativă* a structurii coloranților ionici. De altfel, formulele moderne ale coloranților nu diferă de cele clasice prin pozițiile atomilor, ci numai printr-o mai exactă precizare a repartiției electronilor.

Coloranți trifenilmetanici bazici, cu doi auxocromi. *Violetul lui Doebner*, formulat mai sus, este lipsit de importanță practică. De aceea vom descrie ca reprezentant principal al acestei grupe de coloranți derivatul metilat la azot, *verdele malachit* (grupe auxocrome $N(CH_3)_2$ în loc de grupe NH_2; v. influența asupra culorii produsă de înlocuirea acestor auxocromi, p. 551).

Verdele malachit se obține prin condensarea benzaldehidei cu dimetilanilină, în prezența clorurii de zinc. Intermediar se formează un derivat al benzhidrolului, care însă nu se poate izola decît în cantități mici, fiindcă se condensează repede cu o a doua moleculă de dimetilanilină, dînd leucoderivatul verdelui malachit. Prin oxidarea acestuia cu bioxid de plumb, în soluție de acid clorhidric, se obține colorantul:

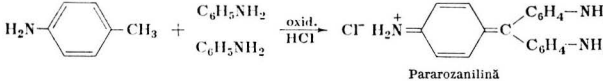


Leucoderivat Verde malachit

Verdele malachit este utilizat pentru colorarea bumbacului cu mordant de tanin. Coloranția frumoasă, verde cu nuanță albastră, este puțin rezistentă la lumină și foarte sensibilă la baze.

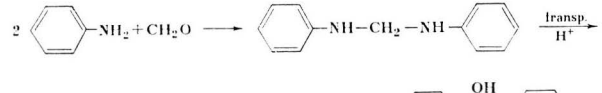
Reacția de condensare a benzaldehidei cu amine terțiare aromatice poate fi extinsă la alte aldehide aromatice, precum și la alte amine. Prin sulfonare se obțin coloranți acizi pentru lînă.

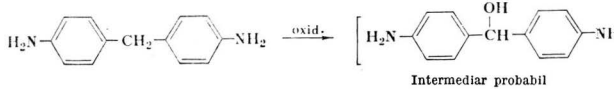
Coloranţi trifenilmetanici bazici, cu trei auxocromi. *Fucsina. Rozanilina. Pararozanilina.* Formarea unui colorant roşu, la încălzirea anilinei în condiţii oxidante, a fost observată de Nathanson (1856) şi independent de A. W. Hofmann (1858). Acesta din urmă a izolat substanţa colorată pe care a numit-o *rozanilină*. Primul procedeu tehnic a fost realizat de Verguin (1859) prin oxidarea anilinei brute cu clorură stanică. Colorantul astfel obţinut a fost numit *fucsină*. Mai tîrziu oxidarea a fost efectuată cu nitrobenzen (care se mai utilizează şi astăzi), cu acid arsenic sau cu alţi oxidanţi. „Anilina" brută se obţinea, pe vremea aceea, dintr-un amestec de benzen şi toluen, şi era un amestec de anilină cu *o*- şi *p*-toluidină. *o*-Toluidina poate lipsi din anilina brută supusă oxidării, nu însă *p*-toluidina, fiindcă grupa metil a acesteia dă naştere atomului de carbon central al moleculei. (Grupa metil a *o*-toluidinei se regăseşte în unul din inelele rozanilinei şi nu influenţează decît puţin culoarea.) Colorantul obţinut numai din anilină şi *p*-toluidină se numeşte *pararozanilină:*



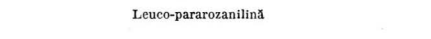
Pararozanilină

Un procedeu mai nou („procedeul neofucsinei") porneşte de la *p,p'*-diamino-difenilmetan, obţinut din anilină şi formaldehidă (vol. I). Prin oxidarea acestui compus în prezenţa anilinei se obţine pararozanilină:





Intermediar probabil



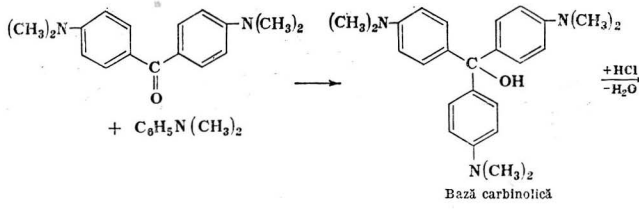
Leuco-pararozanilină

Pararozanilina formează cristale roşii cu luciu metalic verzui. Se dizolvă în apă şi alcool, nu însă în hidrocarburi. Colorează lîna şi mătasea direct

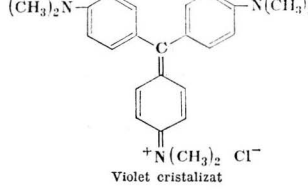
și bumbacul, pe mordant de tanin, în roșu intens. Coloratiile fiind puțin rezistente, acești coloranți și-au pierdut importanța practică; ei mai servesc însă pentru fabricarea albastrului de anilină.

Derivați N-alchilați ai pararozanilinei. Prin introducere de grupe metil la grupele NH_2 ale pararozanilinei, culoarea se închide, trecînd de la roșu la violet.

Violetul cristalizat (cristal-violetul) se obține prin condensarea cetonei lui Michler cu dimetilanilină, în prezența oxiclorurii de fosfor:



Bază carbinolică

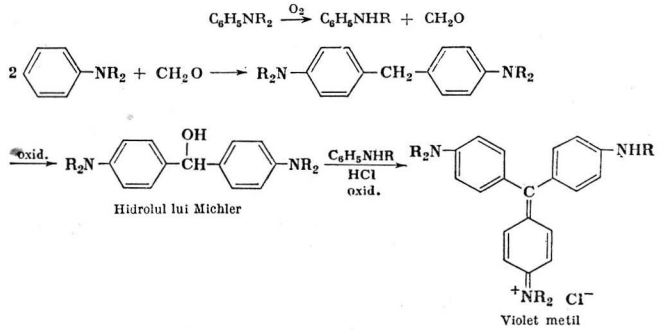


Violet cristalizat

Un alt procedeu de fabricație pornește de la tetrametildiamino-difenilmetan, care trece, prin oxidare, în hidrolul lui Michler (p. 504); acesta se condensează cu dimetilanilina prezentă. Violetul cristalizat formează cristale deosebit de frumoase, cu luciu metalic, alămiu; soluțiile și coloratiile pe fibre sînt violete închis. (Culoarea luciului cristalelor multor coloranți din această serie este complementară culorii soluțiilor.)

Violetul metil (metil-violet) (N-pentametil-pararozanilină), obținut la început prin metilarea pararozanilinei cu iodură de metil, se prepară acum printr-un procedeu special, constînd în oxidarea dimetilanilinei cu aer, în prezența sulfatului de cupru drept catalizator. Prin oxidare, dimetilanilina trece în monometilanilină și formaldehidă; aceasta se condensează cu dimetil-

anilina în exces, dînd tetrametildiamino-difenilmetan, care se oxidează apoi la hidrolul lui Michler (R = CH_3):



Hidrolul lui Michler

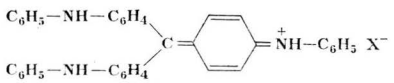
Violet metil

Violetul cristalizat și violetul metil se utilizează, în mari cantități, pentru fabricarea de cerneală violetă, panglici pentru mașini de scris, creioane de copiat și alte asemenea materiale.

Coloranții bazici trifenilmetanici se caracterizează prin vioiciunea culorilor, dar totodată prin mica lor rezistență la lumină și la alcalii. Dezvoltarea modernă a acestor coloranți a arătat că rezistența și afinitatea pentru fibră pot fi mult îmbunătățite prin introducere de grupe $NHCOCH_3$, prin înlocuirea grupelor CH_3 de la azot cu grupe CH_2—CH_2OH (de ex. prin tratarea pararozanilinei cu oxid de etilenă) sau prin înlocuirea unuia din cele trei nuclee benzenice cu un nucleu de naftalină substituit etc. Coloranții din această clasă se sulfonează greu, în schimb sulfonarea reușește ușor la derivații care conțin în moleculă și alte nuclee aromatice, în afară de cele trei nuclee ale scheletului trifenilmetanic (v. un exemplu în cele ce urmează).

Derivați N-fenilați ai pararozanilinei. Derivatul monofenilat al pararozanilinei este roșu-albastru, derivatul difenilat este violet-albastru, cel trifenilat este albastru. După cum se vede, grupa NHC_6H_5 este un auxocrom mai puternic, adică închide culoarea mai mult decît grupa $N(CH_3)_2$, care la rîndul ei este un auxocrom mai puternic decît grupa NH_2.

Albastrul de anilină se obține prin încălzirea pararozanilinei cu anilină, în prezența unui acid, cel mai bine a acidului benzoic (reacție generală de formare a aminelor secundare; vol. I).



Albastru de anilină

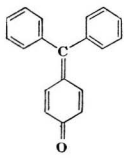
Albastrul de anilină este solubil numai în alcool (de aici și numele de „albastru de spirt") și are astăzi puține întrebuințări ca atare. Prin sulfo-

nare se pot obține derivați mono-, di- și trisulfonați, cu grupe sulfonice în resturile fenil marginale ale moleculei.

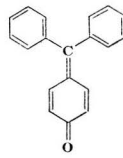
Derivatul monosulfonic al albastrului de anilină este solubil în carbonat de sodiu, dar și în uleiuri minerale și a fost utilizat pentru vopsirea lînei, sub numele de *albastru-alcali*; astăzi servește numai ca indicator acid-bază pentru acizii slabi. Derivatul trisulfonic este ușor solubil în apă și de aceea numit *albastru solubil*. Colorantul acesta (preparat uneori și pe alte căi) servește sub numele de *albastru de cernealâ* pentru fabricarea cernelii de stilou (care mai conține, între altele, și un detergent).

Se fabrică astăzi o serie de derivați sulfonați din această clasă, cu structuri mai complicate, care sînt coloranți valoroși pentru lînă. Sărurile insolubile (numite și lacuri) ale coloranților trifenilmetanici bazici, cu acizii fosformolibdenici și fosforwolframici sau, mai bine, cu amestecul ambilor se utilizează ca *pigmenți* în pictură.

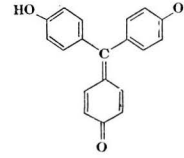
Coloranți trifenilmetanici acizi. Prin introducere de grupe hidroxil în molecula fucsonei se obțin compuși hidroxi-chinonici colorați:



Fucsonă



Benzaurină

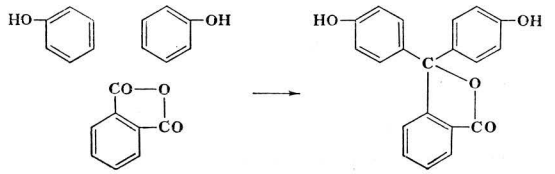


Aurină

Acidul rosolic, un derivat metilat al aurinei, este unul dintre cei mai vechi coloranți sintetici cunoscuți; se obține prin oxidarea fenolului brut (amestec de fenol cu *o*- și *p*-cresoli) printr-un procedeu similar cu cel aplicat la fabricarea fucsinei. *Aurina*, omologul inferior al acidului rosolic, a fost preparat mai tîrziu prin încălzirea acidului oxalic cu fenol și acid sulfuric concentrat. Atomul de carbon central al moleculei provine, în această sinteză, din acidul formic rezultat la descompunerea acidului oxalic.

Acidul rosolic și aurina sînt compuși insolubili în apă, solubili în alcool și acid acetic cu culoare galbenă. În hidroxizii alcalini se dizolvă sub formă de fenoxizi, roșii (grupa $-O^-$ este un auxocrom mai puternic decît grupa $-OH$). Acidul rosolic și aurina nu mai au aplicații tehnice, se mai utilizează însă o serie de derivați cu același schelet, conținînd grupe COOH în poziția *orto* față de OH (derivați de acid salicilic, cromabili) (violet de crom, cromoxan, eriocrom).

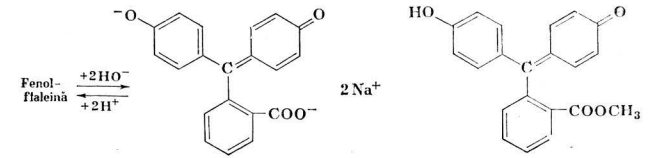
Ftaleine. *Fenolftaleina* se prepară prin condensarea anhidridei ftalice cu fenol, în prezența acidului sulfuric, la 120°:



Fenolftaleină (formă lactoidă)

Fenolftaleina este un derivat al difenil-ftalidei (v. acolo). Aceasta s-a putut dovedi prin sinteza fenolftaleinei, pornind de la difenil-ftalidă (nitrare, reducere, diazotare și hidroliză) (A. Baeyer).

Fenolftaleina formează cristale incolore, insolubile în apă, solubile în alcool. În prezența bazelor, la *pH* 8,4, culoarea virează în roșie-violetă (v. p. 554). Culoarea roșie este aceea a unui dianion, cu formula de mai jos. Acidul liber corespunzînd acestui anion nu poate fi obținut căci, la acidulare, se închide inelul lactonic obținîndu-se forma incoloră:



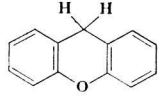
Formă lactoidă (incoloră) — Formă chinoidă (roșie-violetă) — Ester chinoid (portocaliu)

S-a putut prepara, prin esterificare obișnuită, un ester al formei chinoide, cu formula de mai sus. Culoarea roșie-gălbuie a acestui compus este mult mai deschisă și mai puțin intensă decît a sării disodice; culoarea închisă și intensă a acesteia este datorită prezenței grupei C=O și a grupei $-O^-$, la marginile unui sistem compus din grupe C=C conjugate, după cum se va arăta în alt loc.

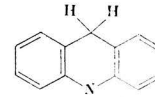
Fenolftaleina servește ca purgativ slab și ca indicator acid-bază. Tot ca indicatori mai servesc și alte ftaleine, de ex. cresolftaleina, timolftaleina și α-naftolftaleina (v. tab. 19, p. 479), care se obțin prin condensarea anhidridei ftalice cu *o*-cresol, timol sau α-naftol.

Sulfoftaleinele obținute prin reacții analoage celei folosite la sinteza fenolftaleinei, pornind de la anhidrida acidului *o*-sulfobenzoic (vol. I), se utilizează ca indicatori acid-bază.

Coloranți xantenici și acridinici. Coloranții din această clasă derivă de la următoarele două sisteme heterociclice:



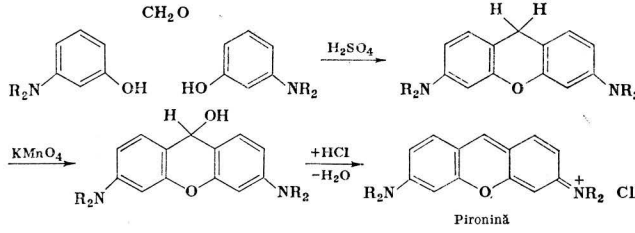
Xantenă



9,10-Dihidroacridină

Prin introducere de grupe auxocrome, urmată de oxidare, se obțin coloranți în același mod ca și în clasa coloranților oxazinici și fenazinici (v. acolo). Xantena și acridina vor fi descrise în alt loc.

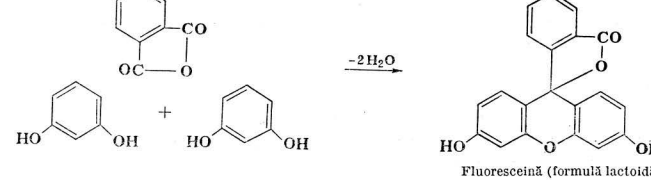
Pironinele se obțin prin condensarea *m*-dialchilamino-fenolilor cu formaldehidă, oxidarea la alcoolul respectiv (xanthidrol) și transformarea acestuia în colorant, cu un acid, de exemplu (R = CH_3):



Pironină

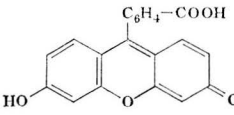
Înlocuind, în această sinteză, formaldehida cu derivați ai benzaldehidei se obțin coloranți xantenici de tip trifenilmetanic numiți *rosamine*.

De asemenea se pot înlocui aldehidele, în aceste condensări, cu anhidride interne de acizi dicarboxilici, de exemplu cu anhidridă succinică sau ftalică. Cel mai cunoscut reprezentant al acestei clase de coloranți este *fluoresceina*, care se obține prin condensarea anhidridei ftalice cu resorcină, în prezența clorurii de zinc, la 200°:

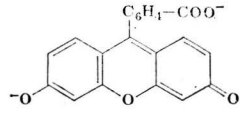


Fluoresceină (formulă lactoidă)

Spre deosebire de fenolftaleină, cu care se aseamănă în ce privește structura și reacția de formare, fluoresceina este colorată atît în forma neionizată, cît și în forma de sare disodică. De aceea s-a luat în considerație pentru fluoresceina neionizată, o formulă chinoidă, cu inelul lactonic deschis.



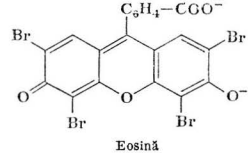
Fluoresceină (formulă chinoidă)



Fluoresceină (sare de sodiu)

Fluoresceina se prezintă ca o pulbere galben-brună, aproape insolubilă în apă; sarea de sodiu *(uranina)* este ușor solubilă și are o culoare galben-roșietică (mai deschisă decît a fenolftaleinei, din cauza închiderii inelului heterociclic). Soluția sării de sodiu se distinge printr-o fluorescență verde, extraordinar de intensă, ce se menține chiar la diluții mari. Proprietatea aceasta se folosește pentru stabilirea cursului apelor subterane.

Tetrabromfluoresceina sau *eosina*, cu formula de mai jos, se obține prin bromurarea fluoresceinei, în suspensie alcoolică. Sarea de sodiu are o culoare roșie, cu fluorescență verde.

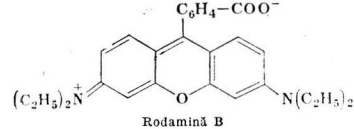


Eosină

Eritrosina conține patru atomi de iod, în locul atomilor de brom din formula eosinei.

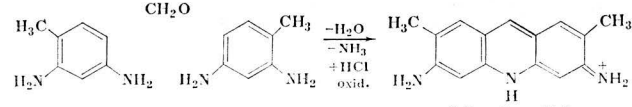
Galeina se prepară în același mod ca fluoresceina, prin condensarea anhidridei ftalice cu pirogalol; este deci o dihidroxifluoresceină. În stare liberă este o pulbere negricioasă; sarea de sodiu dă soluții albastre. Colorează lîna pe mordant de crom într-un violet frumos și rezistent.

Rodaminele conțin grupe auxocrome bazice. *Rodamina B* se obține prin topirea anhidridei ftalice cu *m*-dietilamino-fenol și clorură de zinc. Este un important colorant bazic, roșu-albăstrui, relativ rezistent. *Rodamina S* se prepară din anhidridă succinică și *m*-dimetilamino-fenol.



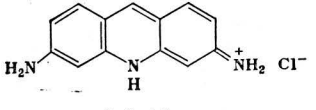
Rodamină B

Coloranți acridinici. Galbenul de acridină se obține prin condensarea *m*-toluilen-diaminei cu formaldehidă, ciclizare prin încălzire cu HCl și oxidare:

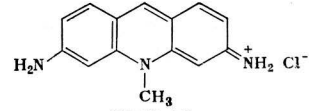


Galben de acridină

Omologul inferior al acestui compus, preparat printr-o metodă puțin deosebită, *proflavina*, și derivatul metilat la azot, *tripaflavina* sau *acriflavina* (Ehrlich, 1910) au acțiune bacteriostatică și sînt utilizați pentru combaterea infecțiilor streptococice.



Proflavină

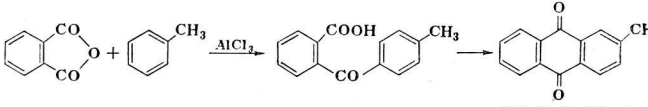


Tripaflavină

8. ANTRACHINONA ȘI COLORANȚII ANTRACHINONICI

Antrachinona (descoperită de Laurent, 1840) se obține industrial din antracen, prin oxidare în fază de vapori, cu aer, peste un catalizator de pentoxid de vanadiu sau din anhidridă ftalică, prin condensare cu benzen în prezența clorurii de aluminiu și ciclizarea acidului benzofenon-*o*-carboxilic format, cu acid sulfuric (vol. I).

Metoda aceasta din urmă este de mare utilitate (fiind singura posibilă) pentru obținerea omologilor antrachinonei, cum sînt 2-metil- și 2-etilantrachinonele:

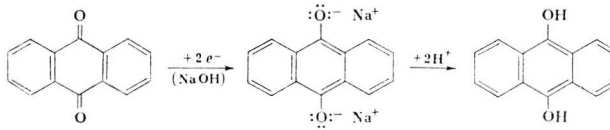


2-Metilantrachinonă

Pe aceeași cale se obține și 2-clorantrachinona, pornind de la anhidridă ftalică și clorbenzen.

Antrachinona formează cristale de culoare slab gălbuie, cu p.t. 286° și p.f. 377°; este greu solubilă în cei mai mulți dizolvanți și deosebit de stabilă la încălzire și față de agenții chimici. În acid sulfuric conc. se dizolvă neschimbată, iar apa regală nu o atacă nici la fierbere. Spre deosebire de celelalte *para*-chinone, nu este volatilă cu vapori de apă și nu are miros.

Antrachinona nu se reduce cu agenți reducători slabi, cum este bioxidul de sulf, deoarece are un potențial redox ridicat (p. 468). Ea se dizolvă însă într-o soluție alcalină de ditionit de sodiu, dînd combinația disodată, intens roșie, a antrahidrochinonei:

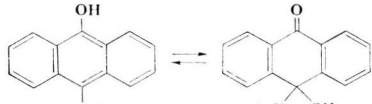


Antrachinonă — Antrahidrochinonă disodată — Antrahidrochinonă

Compusul acesta (deși colorat) se comportă ca un leucoderivat; prin agitarea soluției sale cu aer, el se oxidează imediat, decolorîndu-se și depunînd antrachinonă. Această reacție este de o mare importanță practică, căci pe ea se bazează utilizarea multor derivați ai antrachinonei drept coloranți de cadă.

Culoarea închisă a sării disodate a antrahidrochinonei, contrastînd cu a hidrochinonelor sau a leucoderivaților din alte clase, care sînt incolori sau au o culoare mai deschisă decît chinonele sau coloranții din care provin, se explică astfel: în antrachinonă conjugarea continuă periferică a dublelor legături din antracen este întreruptă prin cele două grupe cetonice; fiecare din inelele benzenice marginale are conjugarea sa benzenică proprie, iar conjugarea cu grupele CO este slabă. Prin acceptarea a doi electroni la atomii de oxigen se restabilește conjugarea continuă a dublelor legături periferice; în plus, asupra acestui sistem conjugat extins acționează doi auxocromi puternici, —O⁻, donori de electroni.

Antrahidrochinona obținută prin acidularea soluției compusului disodat formează cristale galben-brune, foarte nestabile, cu p.t. 184°. Compusul acesta este tautomer cu oxantrona, în care se transformă ușor sub influența catalizatorilor acizi sau bazici (97% antrahidrochinonă și 3% oxantronă, la echilibru, în soluție de etanol-HCl; *tautomerie transanulară*):

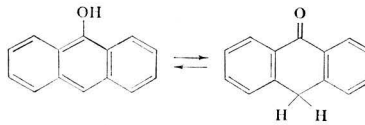


Antrahidrochinonă — Oxantronă

Oxantrona formează cristale galbene deschis, cu p.t. 167°, insolubile în soluție de hidroxid de sodiu rece; încălzită cu acest reactiv trece în combinația disodată a antrahidrochinonei. Oxantrona se poate obține și din antronă, prin bromurare în poziția 10 și hidroliză.

Prin reducerea antrachinonei cu zinc (pulbere) în soluție alcalină se obține o soluție galbenă a sării de sodiu a *antranolului* (9-hidroxiantracen). Prin acidularea acesteia se obține antranolul, cristale galbene, cu p.t. 170° (cu

descomp.); formează soluții cu fluorescență albastră. Antranolul este un compus nestabil ce se transformă repede în antronă; în soluție se ajunge la un echilibru, în stare solidă este stabilă antrona (K.H. Meyer):

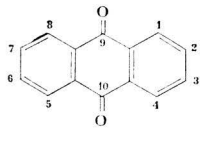


Antranol Antronă

Antrona se prepară cel mai bine prin reducerea antrachinonei, cu staniu și acid clorhidric, în soluție de acid acetic la fierbere. Antrona formează cristale gălbui, cu p.t. 156°. Grupa CH_2 a antronei este reactivă; ea se poate condensa cu aldehide, cu eliminare de apă (v. mai departe reacția cu acroleina).

Reducerea mai energică a antrachinonei cu zinc și baze (de obicei amoniac) duce la antracen. Reacția aceasta servește pentru obținerea anumitor derivați ai antracenului, inaccesibili pe altă cale. Astfel, prin reducerea acizilor antrachinon-1- respectiv -2-sulfonic se obțin acizii antracen-1- respectiv -2-sulfonic. Aceștia dau, prin topitură alcalină, cei doi fenoli simpli ai antracenului, *α-antrolul* și *β-antrolul*.

Derivați substituiți ai antrachinonei. Se pot introduce substituenți în cele două nuclee benzenice ale antrachinonei cu ajutorul reacțiilor de substituție aromatică obișnuite, precum și a unor reacții specifice acestei serii. Unii dintre derivații substituiți ai antrachinonei sînt intermediari importanți în sintezele coloranților antrachinonici.



Prin sulfonarea antrachinonei (cu oleum, la 140°) se obține *acidul 2-antrachinon-sulfonic*, un intermediar din care se obțin numeroși derivați ai antrachinonei. În condiții mai energice intră o a doua grupă sulfonică, tot într-o poziție β, și se obțin acizii 2,6- și 2,7-antrachinon-disulfonici.

Deosebit de importantă este observația (Iljinski, 1903) că, în prezența mercurului (sub formă de sulfat mercuric, obținut de obicei prin adăugare de oxid mercuric) sulfonarea are loc numai în pozițiile α. Se obține astfel *acidul 1-antrachinon-sulfonic* iar, în condiții mai energice, un amestec al acizilor 1,5- și 1,8-antrachinon-disulfonici. Acțiunea sulfatului mercuric se datorește unei mercurări a antrachinonei în poziția α, urmată de o înlocuire a grupei mercurice cu grupa sulfonică (Lauer; Kozlov).

Clorurarea directă și nitrarea antrachinonei nu duc la produși de reacție unitari, de aceea aceste reacții nu au aplicații practice.

1-*Clorantrachinona* (ace galbene; p.t. 162,5°) se obține, cu randament aproape cantitativ, prin tratarea acidului 1-antrachinon-sulfonic cu clorat de potasiu și acid clorhidric concentrat:

$$R—SO_3H + Cl_2 + H_2O \longrightarrow R—Cl + H_2SO_4 + HCl$$

Prin aceeași metodă se poate obține și 2-*clorantrachinona* (p.t. 209°), dar este preferabil procedeul de ciclizare, pornind de la anhidridă ftalică și clorbenzen. Prin condensarea anhidridei ftalice cu *o*-diclorbenzen, se obține un amestec de 1,2- și 2,3-diclorantrachinonă (13 și 87%).

Clorul în poziția α este mai reactiv decît în poziția β (la fel și alți substituenți). Astfel α-clorantrachinona și derivații ei suferă hidroliză la încălzire cu acid sulfuric, dînd hidroxi-antrachinone. În 1,2-diclorantrachinonă, clorul din poziția 1 este mai ușor înlocuit cu grupa amino și cu hidrogen (prin reducere) decît cel din poziția 2. Prin combinarea acestor reacții se pot obține numeroși derivați.

1-*Aminoantrachinona* (ace roșii; p.t. 253°) și 2-*aminoantrachinona* (ace roșii; p.t. 302°) se obțin prin încălzirea clor-antrachinonelor respective cu amoniac, la circa 200°, sau prin tratarea asemănătoare a acizilor antrachinon-sulfonici, în prezența unui oxidant (acid arsenic sau un nitro-derivat aromatic):

$$R—SO_3H + 3\,NH_3 + [O] \longrightarrow R—NH_2 + (NH_4)_2SO_4$$

1,4-*Diaminoantrachinona* (cristale violete închis; p.t. 268°) se prepară din 1-aminoantrachinonă prin acilare, nitrare, reducere și hidroliză, și prin alte metode.

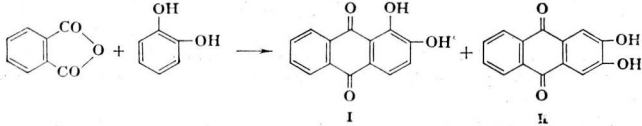
Hidroxi-antrachinone. Topirea alcalină a acidului 1-antrachinon-sulfonic este însoțită de o rupere a inelului antrachinonic; procedeul acesta aplicat acidului 2-antrachinon-sulfonic duce la alizarină. Se pot însă introduce grupe HO, în moleculele unor hidroxi-antrachinone, prin oxidare cu bioxid de mangan și acid sulfuric (v. mai departe, purpurina) sau prin oxidare cu oleum de concentrație mare, în prezență de acid boric. Acest acid servește la protejarea grupelor HO din pozițiile α, cu care formează complecși ciclici (reacția Bohn-Schmidt).

Coloranți antrachinonici. Coloranții antrachinonici cunoscuți în număr mare se pot împărți în patru clase: coloranți de mordanți, coloranți acizi (pentru lînă), coloranți speciali pentru fibre de acetat de celuloză și fibre sintetice și coloranți de cadă. Această clasificare nu corespunde unei diferențieri structurale nete, ci ține seamă mai mult de calitățile tinctoriale ale substanțelor.

Coloranți hidroxi-antrachinonici de mordanți. Printre numeroasele hidroxi-antrachinone, găsite în natură sau obținute sintetic, cea mai importantă este 1,2-dihidroxiantrachinona sau *alizarina.* Acest compus se găsește în rădăcina de roibă sau garanță *(Rubia tinctorum* și alte specii de *rubia),* sub forma unei glicozide cu o dizaharidă, așa-numitul acid ruberitric. Cultura

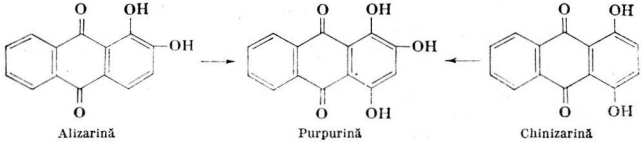
roibii, practicată încă din antichitate în Orient, a fost introdusă în Europa în secolul al XVIII-lea și a luat o mare dezvoltare mai ales în sudul Franței. Ea a încetat în jumătatea a doua a secolului al XIX-lea, o dată cu răspîndirea alizarinei sintetice.

Structura alizarinei a fost stabilită de Graebe și Liebermann (1868), pe baza următoarelor reacții. Prin distilare cu praf de zinc, alizarina trece în antracen. Prin condensarea anhidridei ftalice cu pirocatechină, în prezența acidului sulfuric, se obține (cu randament mic) alizarină, alături de un izomer, *histazarina*:



I II

Alizarina are deci una din formulele I sau II. Alegerea s-a făcut prin oxidare cu bioxid de mangan și acid sulfuric, o reacție prin care se introduce o grupă HO, în nucleul în care mai există astfel de grupe. Alizarina dă prin acest tratament o trihidroxi-antrachinonă, *purpurina*; histazarina nu dă acest compus. În afară de alizarină și de histazarină se mai cunoaște o a treia dihidroxi-antrachinonă, *chinizarina*, care se obține prin condensarea anhidridei ftalice cu hidrochinonă. Chinizarina nu poate fi deci decît 1,4-dihidroxiantrachinonă. Chinizarina dă prin oxidare cu bioxid de mangan în acid sulfuric, de asemenea, purpurină:

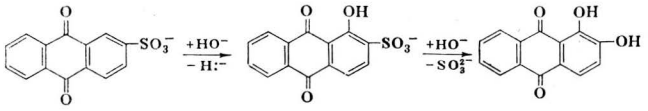


Alizarină Purpurină Chinizarină

Prin această sinteză structura purpurinei este stabilită în mod neîndoelnic și totodată și structura alizarinei (I). Histazarina nu poate avea deci decît formula II.

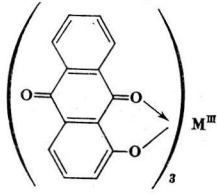
Alizarina este primul colorant natural care a putut fi obținut prin sinteză. O primă sinteză a fost realizată prin bromurarea antrachinonei și topirea alcalină a dibrom-antrachinonei obținute (Graebe și Liebermann, 1868). Sinteza tehnică realizată un an mai tîrziu (simultan și independent de Graebe și Liebermann, de H. Caro și de W.H. Perkin) constă în topirea alcalină a acidului 2-antrachinon-sulfonic. În această reacție are loc, alături de înlo-

cuirea normală a grupei sulfonice cu hidroxil, introducerea prin substituție nucleofilă a unui al doilea hidroxil (v. p. 39):



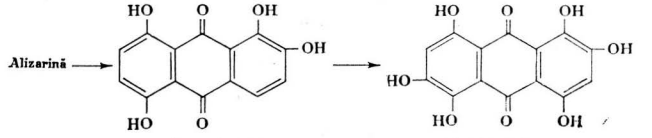
Adăugarea unui oxidant (azotat sau clorat) facilitează acest proces.

Alizarina formează cristale aciculare, roșii-portocalii, cu p.t. 290°. Este insolubilă în apă și solubilă în dizolvanții organici uzuali; în soluție apoasă de hidroxid de sodiu se dizolvă cu o culoare purpurie. Alizarina dă naștere cu mordant de aluminiu unei colorații roșii vii („roșu turcesc"), cu mordant de crom, violet-brună, cu mordant de staniu, violet-roșie și cu mordant de fer, neagră-violetă. Alizarina, ca și celelalte α-hidroxi-chinone, formează cu ionii acestor metale combinații chelatice („lacuri"), prin participarea grupei C=O și a grupei HO din poziția α, de ex. cu un metal trivalent:



Procedeul de vopsire cu roșu turcesc constă dintr-o succesiune de operații laborioase ca: tratare cu ulei (rînced de măsline sau, în urmă, cu ulei de roșu turcesc; v. vol. I), mordansare cu sulfat de aluminiu și var, vopsire, aburire și spălare cu săpun. Din cauza aceasta, cu toată frumusețea și marea rezistență a colorațiilor obținute, vopsirea cu alizarină este astăzi înlocuită, în mare măsură, prin vopsirea mult mai simplă cu coloranți azoici.

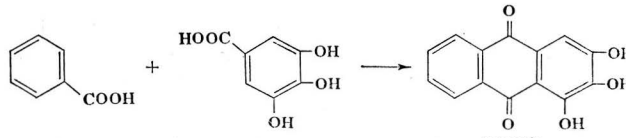
Prin sinteză au fost obținuți numeroși derivați ai alizarinei și au fost utilizați drept coloranți de mordanți. Prin oxidarea alizarinei cu oleum (procedeul Bohn-Schmidt) se obțin doi coloranți polihidroxilați:



Alizarin-bordeaux (Chinalizarină)

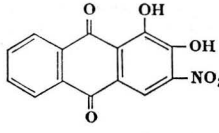
Albastru-antracen

Antragalolul, un colorant pentru lînă, se prepară prin condensarea acidului galic cu acid benzoic, în prezența acidului sulfuric:

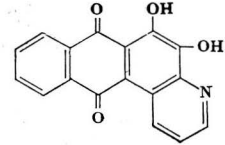


Antragalo

3-Nitroalizarina, obținută direct prin nitrarea alizarinei, se numește și *alizarin-oranj*, după culoarea lacului de aluminiu. Prin reducere, combinația aceasta trece în *3-aminoalizarină*, care servește ca materie primă la prepararea *albastrului de alizarină*. Acesta conține un nucleu piridinic, condensat cu unul din nucleele alizarinei și se obține prin încălzirea aminoalizarinei, cu glicerină în prezența acidului sulfuric (acroleină). (Despre mecanismul acestei reacții v. „Chinolina; sinteza lui Skraup".)



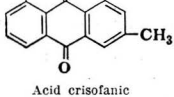
Alizarin-oranj



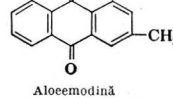
Albastru de alizarină

Un număr mare de compuși hidroxi-antrachinonici (peste 50) au fost găsiți *în natură* în rădăcini de plante superioare, licheni, fungi și insecte. Mulți dintre acești compuși conțin grupe metil și carboxil, legate de nucleul antrachinonic.

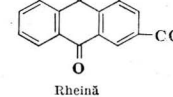
Principiile active din unele droguri cu acțiune purgativă, cum sînt rabarbura, senna, cascara și aloes, sînt derivați hidroxi-antrachinonici, de exemplu:



Acid crisofanic

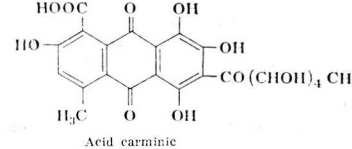


Aloeemodină



Rheină

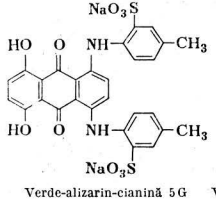
Coșenila este pulberea obținută prin sfărîmarea femelelor uscate ale unui păduche țestos (*Coccus cacti*) crescut în America centrală pe unele specii de opuntia. Colorantul izolat din coșenilă, *acidul carminic*, conține o catenă laterală cu structura unei monozaharide (O. Dimroth):



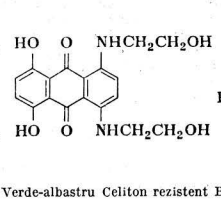
Acid carminic

Coșenila a fost utilizată multă vreme pentru vopsirea lînii și mătăsii pe mordant de staniu, iar lacul ei de aluminiu, *carminul*, pentru fabricat farduri. *Acidul kermesic*, izolat dintr-un păduche țestos (*Coccus ilicis*), cultivat în antichitate în Europa sudică și în Orient, se deosebește de acidul carminic prin grupa de zahar care este înlocuită cu o grupă acetil.

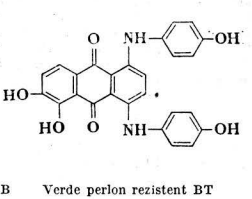
Coloranți antrachinonici acizi și coloranți pentru unele fibre artificiale și sintetice. Prin sulfonarea alizarinei (Graebe și Liebermann, 1871) și a altor compuși hidroxiantrachinonici se obțin coloranți solubili în apă, care dau pe lînă și mătase colorații roșii, albastre și verzi, caracterizate prin vioiciune și mare rezistență la lumină. Mai tirziu au fost sintetizați compuși similari pornind de la amino- și de la hidroxi-amino-antrachinone. Un exemplu este *verde-alizarin-cianină 5G*.



Verde-alizarin-cianină 5G



Verde-albastru Celiton rezistent B



Verde perlon rezistent BT

Ceilalți doi coloranți formulați mai sus sînt reprezentanți caracteristici ai coloranților antrachinonici pentru fibrele de acetat de celuloză și fibrele perlon. În moleculele acestor compuși se distinge o parte care determină culoarea (inelul antrachinonic cu grupele auxocrome OH și NH) și o alta destinată să asigure proprietățile tinctoriale (solubilitatea în apă sau fixarea de fibră).

Coloranți antrachinonici de cadă. După cum s-a mai spus, coloranții de cadă sînt compuși colorați, neionici, insolubili, care au proprietatea de a forma, prin reducere în mediu alcalin, săruri alcaline solubile, cu afinitate pentru fibrele textile, în special pentru fibrele de celuloză. Colorantul insolubil se regenerează apoi pe fibră prin oxidare, de obicei prin simplă expunere la aer.

Indigoul și un derivat al său, purpura antică, sînt coloranți de cadă cunoscuți din cele mai vechi timpuri. Primul colorant de cadă antrachinonic, dihidroantrachinon-azina, a fost numit *indantren* (R. Bohn, 1901). Au fost sintetizați numeroși compuși înrudiți cu acesta, care se caracterizează printr-o rezistență la lumină, spălare și acțiuni chimice, neîntîlnită în nici o altă clasă de coloranți. Sînt cunoscuți coloranți antrachinonici de cadă cu toate nuanțele posibile: albastru, verde, brun, kaki, negru, roșu și galben, unele deosebit de frumoase. Nuanțele deschise sînt de obicei mai puțin vii decît ale coloranților azoici.

„Căzile" coloranților antrachinonici de cadă, adică soluțiile produșilor de reducere alcalină, au culoare mai închisă decît aceea a coloranților din care provin. Astfel flavantrona, galbenă, dă o cadă albastră. Comportarea aceasta, întocmai ca și în cazul compusului de bază, antrachinona, este semnul unei modificări adînci a sistemului de electroni de care depinde absorbția luminii. (Despre absorbția luminii în indantren, v. și p. 558.)

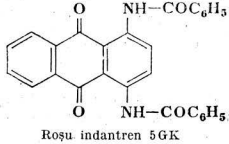
Se deosebesc (după K. Venkataraman) două clase mari de coloranți antrachinonici de cadă, unii derivînd de la antrachinonă, alții de la antronă.

A. Coloranți de cadă de tip antrachinonic. Moleculele acestor compuși conțin două sau mai multe resturi de antrachinonă distincte (excepțional un singur inel antrachinonic), substituite cu grupe NH (mai rar cu grupe OH sau SR). Toți compușii din această clasă conțin două grupe CO în poziția 1,4 (parachinone). În clasa aceasta se numără și numeroși coloranți în care unitățile antrachinonice sînt sudate între ele prin intermediul unor atomi de azot, oxigen sau sulf, dînd naștere unor derivați heterociclici (cu inele de carbazol, imidazol, oxazol, dihidrofenazină, acridonă etc.).

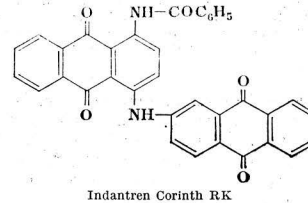
B. Coloranți de cadă de tip antronic. Compușii din această clasă sînt derivați ai unor hidrocarburi aromatice polinucleare condensate, cum sînt pirenul, perilenul, crisenul și altele mai complexe. Unii din acești coloranți se obțin din antronă, după cum se va arăta mai departe; cu toții sînt derivați (formali) ai antronei, în care pozițiile 9 și 10 sînt condensate cu inele benzenice spre a forma hidrocarburi aromatice polinucleare superioare. Pe aceste sisteme polinucleare sînt grefate două grupe CO chinonice în poziții mai depărtate decît 1,4 și uneori și grupe NH_2, OH, Cl, Br etc. În alți coloranți sistemele polinucleare sînt condensate cu inele piridinice sau cu alte inele heterociclice.

Prezentăm cîteva exemple pentru ilustrarea celor de mai sus.

Coloranți antrachinonici de cadă. A. Tipul antrachinonic. Amino-antrachinonele nu au proprietăți de coloranți de cadă; asemenea proprietăți apar însă prin benzoilarea α-amino-antrachinonelor (cu clorură de benzoil). Un reprezentant simplu al acestor *acilamino-antrachinone* este *roșul indantren 5GK* (colorație roșie pe fibră; cadă violetă).



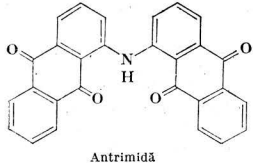
Roșu indantren 5GK



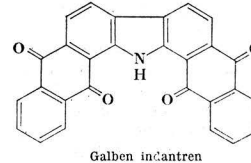
Indantren Corinth RK

Se numesc în tehnică *antrimide* compuși care conțin două inele antrachinonice unite printr-o grupă de amină secundară. Colorantul *indantren Corinth RK* se obține prin condensarea 1-amino-4-benzamido-antrachinonei cu 2-clorantrachinonă.

Prin topirea 1,1'-antrimidelor cu clorură de aluminiu și clorură de sodiu (1:8), la 150—250°, se închide un ciclu carbazolic, prin eliminarea a doi atomi de hidrogen (reacție Scholl, vol. I):



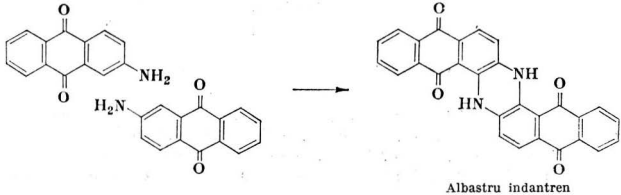
Antrimidă



Galben indantren

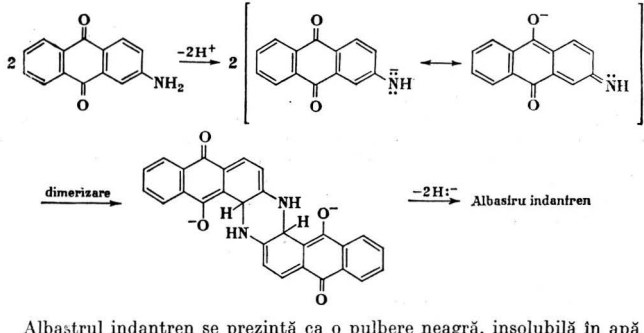
Pornind de la o triantrimidă cu structură analoagă compusului formulat mai sus, se obține un *dicarbazol*; din pentantrimida similară rezultă un tetracarbazol, colorantul *indantren Kaki GG*, mult utilizat pentru uniforme militare.

Albastrul indantren (indantren), dihidroantrachinon-azina, primul colorant antrachinonic de cadă descoperit, se fabrică pe scară mare prin topirea 2-aminoantrachinonei, cu hidroxid de potasiu, la circa 250°:



Albastru indantren

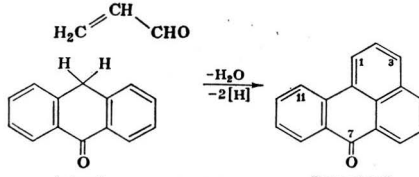
În această reacție se elimină, după cum se vede din formule, patru atomi de hidrogen. Mecanismul probabil al reacției se bazează pe eliminarea inițială a unui proton, cedat bazei; anionul astfel format se dimerizează, iar dianionul dimer elimină oxidativ doi ioni de hidrură:



Albastrul indantren se prezintă ca o pulbere neagră, insolubilă în apă și greu solubilă în dizolvanți organici. Cada este de culoare albastră închis. Recristalizat din *o*-diclorbenzen sau din chinolină formează cristale cu un reflex metalic cupros. Indantrenul se bucură de o mare stabilitate; suportă încălzire la 500°, încălzire cu acid clorhidric la 400° și cu hidroxid de potasiu la 300°. Față de clor stabilitatea este mai mică.

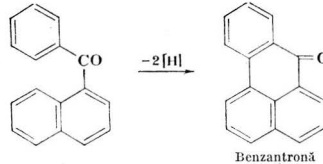
Se utilizează drept coloranți de cadă o serie de derivați clorurați, bromurați și aminați ai albastrului indantren.

B. Coloranți antrachinonici de tip antronic. Derivați ai benzantronei. Prin condensarea antronei cu glicerină și acid sulfuric (acroleină) se obține o cetonă tetraciclică, *benzantrona* (O. Bally, 1904):



Antronă Benzantronă

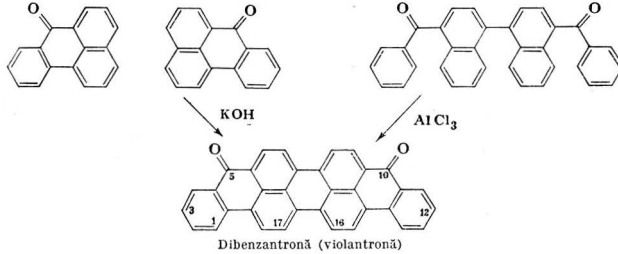
În procedeul de fabricare tehnic se pornește de la antrachinonă, care se reduce cu pulbere de fer și acid sulfuric pînă la antronă; fără izolarea acesteia, se adaugă apoi glicerina. O altă metodă de preparare a benzantronei constă în topirea α-naftil-fenil-cetonei cu clorură de aluminiu (reacție Scholl):



Benzantronă

Benzantrona formează cristale galbene, cu p.t. 170°; poate fi distilată fără descompunere, sub presiune redusă.

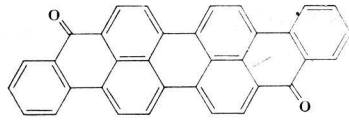
Dibenzantrona (violantrona), un prețios colorant albastru („albastru marin"), se obține prin topirea benzantronei cu hidroxid de potasiu și acetat de sodiu (eliminare a patru atomi de hidrogen). Structura dibenzantronei a fost dovedită prin sinteza acestui compus din 4,4'-dibenzoil-1,1'-dinaftil, prin reacție Scholl. După cum se vede din formulă, dibenzantrona este un derivat al perilenului:



Dibenzantronă (violantronă)

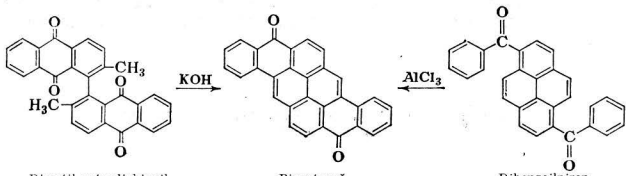
Amino-derivaţii violantronei sînt coloranţi negri şi cenuşii. Un alt derivat important este *verdele-caledon-jade* (sau verde indantren-brillant) care este o violantronă substituită cu două grupe CH_3O— în poziţiile 16 şi 17. Acest colorant se obţine pornind de la violantronă, în care se introduc două grupe HO prin oxidare cu MnO_2 şi acid sulfuric; grupele HO se metilează apoi cu sulfat de metil.

Izodibenzantrona (izoviolantrona) a fost obţinută întîi prin încălzirea 3-clorbenzantronei cu hidroxid de potasiu, în soluţie etanolică, dar se obţine astăzi mai uşor prin clorurarea benzantronei, în soluţie apoasă, la 100°. Izodibenzantrona este un colorant violet, la fel şi derivaţii ei cloruraţi şi bromuraţi.



Izodibenzantronă (izoviolantronă)

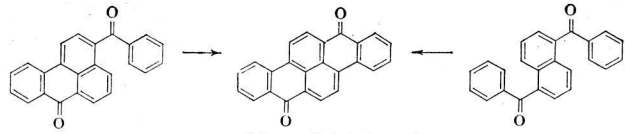
Pirantrona (oranj-auriu-indantren) se obţine prin topirea alcalină a dimetil-antradichinoilului, care la rîndul său se prepară din 1-clor-2-metil-antrachinonă, prin încălzire cu pulbere de cupru (Scholl, 1905):



Dimetil-antradichinoil Pirantronă Dibenzoilpiren

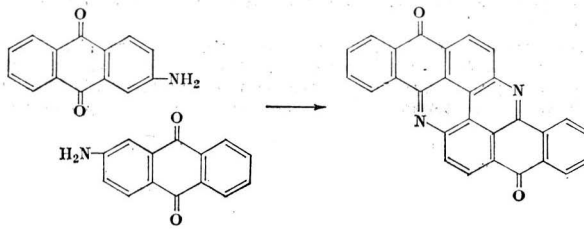
Pirantrona conţine în moleculă nucleul pirenului, după cum rezultă şi din sinteza Scholl a acestui compus, pornind de la dibenzoilpiren.

Colorantul *galben-auriu-indantren* este o chinonă a dibenzopirenului şi se obţine din 3-benzoilbenzantronă sau, mai bine, din 1,5-dibenzoilnaftalină, prin reacţie Scholl. Cum cetonele iniţiale se obţin prin reacţii Friedel-Crafts, izolarea lor nu mai este necesară, ci se prelungeşte numai încălzirea cu un exces de clorură de aluminiu:



Galben-auriu-indantren

Un reprezentant al coloranților de tip antronic, cu inele heterociclice condensate, este *flavantrenul (galben-indantren G)*. Formarea flavantrenului ca produs secundar a fost observată la sinteza indantrenului, dacă se urcă temperatura la 300—350°:



Flavantren

Procedeul nou de fabricație pornește de la 1-clor-2-aminoantrachinonă. Două molecule ale acestui compus se unesc prin eliminarea clorului cu cupru (reacție Ullmann, vol. I), după ce în prealabil grupele NH_2 au fost protejate prin formarea de baze Schiff cu benzaldehidă. Tratarea cu acid sulfuric liberează apoi grupele NH_2 și catalizează condensarea lor cu grupele CO vecine.

Relații între spectrele electronice și structura compușilor organici

Culoarea ca fenomen subiectiv. Senzația de lumină este cauzată de radiațiile electromagnetice cu lungimi de undă cuprinse între aproximativ 400 și 800 mμ. Un corp apare alb ochiului nostru cînd reflectă toate radiațiile spectrului vizibil și negru cînd absoarbe toate aceste radiații. Un corp apare cenușiu cînd reflectă uniform, pe toată întinderea spectrului vizibil, o parte din lumina albă și absoarbe o altă parte.

Substanțele colorate absorb numai unele porțiuni înguste ale spectrului (absorbție selectivă). Ochiul percepe, în acest caz, numai radiațiile reziduale neabsorbite. Acestea provoacă aceeași senzație ca radiațiile dintr-o regiune îngustă din spectru. Senzația de lumină albă este produsă atît de totalitatea radiațiilor spectrului vizibil, cît și de amestecul a numai două culori spectrale, care se numesc, din cauza aceasta, complementare. Cînd un corp absoarbe selectiv numai o anumită lungime de undă, radiațiile reziduale transmise au culoarea complementară a acesteia.

În tabela următoare sînt indicate culorile principale, cu lungimile de undă, λ, corespunzătoare, și culorile complementare.

Tabela 20

Spectrul vizibil și culorile

Lungimea de undă absorbită, λ, în mμ	Culoarea absorbită	Culoarea complementară
400—435	violet	galben-verde
435—480	albastru	galben
480—490	albastru-verde	portocaliu
490—500	verde-albastru	roșu
500—560	verde	purpuriu
560—580	galben-verde	violet
580—595	galben	albastru
595—605	portocaliu	albastru-verde
605—760	roșu	verde-albastru

Pentru un studiu cantitativ al absorbției luminii la substanțele colorate este necesar să se cunoască spectrul lor de absorbție.

Absorbția luminii vizibile determină o variație a energiei anumitor electroni în moleculele substanțelor. Același efect îl produce și absorbția luminii în ultraviolet, în timp ce absorbția luminii în infraroșu produce numai o modificare a energiei vibratorii și rotatorii a moleculelor. (Despre spectrele de absorbție în infraroșu s-a vorbit în alt loc; vol. I.) Spectrele în ultraviolet sînt deci o continuare a celor din regiunea vizibilă. Imperfecția ochiului omenesc, care nu percepe radiații cu lungime de undă mai mică decît circa 400 mμ, este corectată sau completată prin studiul spectrelor de absorbție. Spectrul ultraviolet se întinde aproximativ între 100 și 400 mμ și se împarte de obicei, din motive practice, în două regiuni: *ultravioletul de vid* (sau *ultravioletul depărtat*) între 100 și 200 mμ și *ultravioletul apropiat*, între 200 și 400 mμ.

Spectre de absorbție. Dacă se trece lumină cu spectru continuu printr-o substanță absorbantă și apoi se dispersează lumina cu ajutorul unei prisme sau unei rețele, se observă în *spectrul de absorbție* astfel obținut unele regiuni în care intensitatea luminii este micșorată. Acestea corespund lungimilor de undă absorbite.

Diferitele lungimi de undă sînt absorbite în mod inegal de substanțele colorate. Determinarea spectrului de absorbție al unei substanțe constă în măsurarea micșorării intensității luminii ce o străbate, pentru toate lungimile de undă ale regiunii spectrale considerate. Spectrele de absorbție ale substanțelor prezintă regiuni în care intensitatea luminii este micșorată, numite *benzi de absorbție*.

Intensitatea luminii incidente este micșorată la o anumită lungime de undă într-o proporție independentă de intensitatea absolută a luminii și dependentă de grosimea stratului de substanță absorbantă străbătut. Cînd substanța este dizolvată într-un dizolvant transparent, cantitatea de lumină absorbită mai depinde și de concentrația soluției. Dacă se notează cu I_0 și I, intensitățile luminii înainte și după străbaterea unui strat de soluție de grosimea l, iar concentrația soluției se înseamnă cu c, atunci intensitatea

luminii de o anumită lungime de undă este micșorată după legea lui Lambert-Beer:

$$\log \frac{I_0}{I} = \varepsilon c l$$

Mărimea $\log I_0/I$ se numește *extincție* sau *densitate optică*. Mărimea ε este o proprietate caracteristică a substanței absorbante. Ea este independentă de concentrație și variază cu lungimea de undă. Dacă l se exprimă în cm și c în moli/litru, constanta ε se numește *coeficient molar de extincție* și se exprimă în $l \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$. Mărimea ε este o măsură a absorbției luminii de o anumită lungime de undă, într-un strat cu grosimea de 1 cm, al unei soluții 1 molare, a substanței absorbante. Legea lui Lambert-Beer se aplică pentru soluții diluate, în toate cazurile în care moleculele substanței nu suferă în soluție asociații sau disociații variind cu concentrația.

O reprezentare grafică a spectrului de absorbție al unei substanțe, așa-numita *curbă de absorbție* sau *de extincție*, se obține înscriind ε (sau $\log \varepsilon$) în funcție de lungimea de undă λ (și uneori de frecvența $\nu = c/\lambda$, sau de numărul de undă $\nu' = 1/\lambda$). Benzile de absorbție apar într-o asemenea curbă de absorbție sub formă de maxime mai mult sau mai puțin pronunțate. Fiecare bandă de absorbție este caracterizată prin lungimea de undă, λ_{max}, și intensitatea absorbției, ε_{max}, în punctele de maximum ale curbei.

Forma curbei de absorbție depinde mult de starea fizică a substanței absorbante și uneori, în cazul soluțiilor, de natura dizolvantului. Variațiile acestea se datoresc unei interacțiuni între moleculele substanței sau între acestea și moleculele dizolvantului. Curbele de absorbție ale lichidelor și ale soluțiilor sînt de obicei netede prezentînd un număr mic de benzi largi. În unele cazuri, benzile principale prezintă mai multe maxime pronunțate, o așa-numită *structură fină*. Curbele de absorbție ale soluțiilor își schimbă puțin forma cu temperatura, fiindcă și forțele slabe de solvatare variază cu temperatura. De multe ori structura fină se accentuează la temperatură joasă.

Metodele experimentale mai vechi pentru determinarea curbelor de absorbție se bazau pe observații vizuale sau fotografice. Ele au fost înlocuite prin metoda spectrofotometrică, al cărui principiu a fost descris în alt loc (v. vol. I).

Singurii dizolvanți utilizabili (transparenți) în ultravioletul de vid sînt, după cum se va vedea mai departe, hidrocarburile saturate (hexan, ciclohexan). În ultravioletul apropiat se utilizează, în afara acestor solvenți, apa, alcoolii, eterii și unii compuși halogenați. Pentru spectrul vizibil se poate folosi orice dizolvant incolor.

Terminologie. Se spune că un compus are o culoare mai *închisă* decît altul, cînd maximul curbei sale de absorbție, λ_{max}, este situat în spectru la o lungime de undă mai mare. Un compus are o culoare mai *intensă* decît altul, cînd coeficientul de extincție, în punctul maxim al curbei sale de absorbție, ε_{max}, este mai mare.

Cînd un substituent introdus într-o moleculă produce o închidere a culorii, el are un efect *batocrom*; cînd produce o deschidere a culorii, are un efect *hipsocrom*; cînd intensifică culoarea, are un efect *hipercrom*; iar atunci cînd o slăbește, un efect *hipocrom*. Dizolvanții pot, de asemenea, provoca un efect batocrom sau hipsocrom asupra benzilor din spectrul unei substanțe (solvatocromie; v. exemple mai departe). Sinonimi cu efect batocrom și efect hipsocrom sînt și termenii: deplasare spre roșu, deplasare spre violet.

Stabilirea de relații între culoarea și structura compușilor organici este o veche preocupare a cercetării chimice. După O.N. Witt (1876), culoarea combinațiilor organice se datorește prezenței în moleculele lor a anumitor grupe de atomi, numite *grupe cromofore* (de la *chroma*, culoare și *phoros*, purtător), ca de exemplu —N=O și —N=N—. O dată cu constatarea că spectrele din ultraviolet sînt o prelungire a celor din vizibil și că ambele sînt datorite aceloraşi cauze, termenul de cromofor a fost extins la orice grupă de atomi ce absoarbe lumină în aceste regiuni ale spectrului. (Despre așa-numitele grupe auxocrome ale teoriei clasice, v. mai departe p. 544.)

Factorii care determină absorbția luminii. Cînd o moleculă absoarbe lumină, energia ei crește brusc cu aceea a cuantei de lumină absorbită (a fotonului). Între energia absorbită, ΔE, și frecvența, ν, sau lungimea de undă, λ, a luminii există cunoscuta relație:

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda$$

sau înlocuind cu valorile numerice respective și exprimînd λ în milimicroni (v. vol. I):

$$\Delta E = 28\,600/\lambda \text{ kcal/mol}$$

Se știe de asemenea că moleculele pot exista numai în anumite *stări* sau *niveluri de energie*, starea de energie cea mai joasă numindu-se *starea fundamentală*, iar stările de energie mai mare, *stări excitate*. Moleculele se mențin în starea excitată numai un timp foarte scurt. Absorbția luminii are loc numai dacă energia fotonului incident corespunde exact diferenței de energie, ΔE, numită *energie de tranziție*, dintre două niveluri energetice posibile ale moleculei. Energia absorbită poate produce o modificare fie numai a energiei rotatorii, fie a energiei vibratorii și rotatorii, fie în sfîrșit a energei electronice împreună cu cea vibratorie și rotatorie a moleculei. Excitațiile vibratorii-rotatorii necesită energii de tranziție mici, între 0,1—10 kcal/mol. Energiile necesare pentru excitația electronică a moleculelor sînt mult mai mari. Ele variază între cca. 30—300 kcal/mol. Energia corespunzătoare radiațiilor din spectrul vizibil și ultraviolet este redată mai jos:

	λ (mμ)	$h\nu$ (kcal/mol)
vizibil	800—400	36— 72
ultraviolet	400—200	72—143
ultraviolet de vid	200—100	143—286

Tranzițiile electronice sînt de mai multe feluri, după natura electronilor sau orbitalilor implicați. Pot participa la tranziții electronice electroni din următorii orbitali:

	orbital molecular de:	*simbol:*
↑	antilegătură σ	σ^*
	antilegătură π	π^*
E	nelegătură	n
	legătură π	π
↓	legătură σ	σ

Cele mai mici energii necesită tranziția unui electron de la orbitalul molecular π ocupat, cel mai înalt, la orbitalul de antilegătură π neocupat cel mai scăzut. O asemenea tranziție electronică $\pi \rightarrow \pi^*$ (numită și tranziție $N \rightarrow V$) va da naștere unei benzi de absorbție cu lungime de undă relativ mare (v. exemple mai departe). Benzi de absorbție cu lungimi de undă de același ordin de mărime dau și tranzițiile unui electron a unei perechi de electroni neparticipanți, ocupînd un orbital atomic de nelegătură n (tranziții $N \rightarrow Q$). Sînt posibile tranziții $n \rightarrow \pi^*$ și $n \rightarrow \sigma^*$. Cel mai greu se excită moleculele care conțin numai legături σ (de ex. legături C—C sau C—H). De aceea absorbțiile datorite unor tranziții $\sigma \rightarrow \sigma^*$ (numite și $N \rightarrow R$) prezintă maximele la lungimi de undă sub 180 mμ. Acestea sînt compuse din serii de benzi regulate (benzi Rydberg) și se termină într-o regiune de absorbție continuă (sub circa 120 mμ), care corespunde (întocmai ca la spectrele atomice; v. vol. I) expulzării unui electron din moleculă.

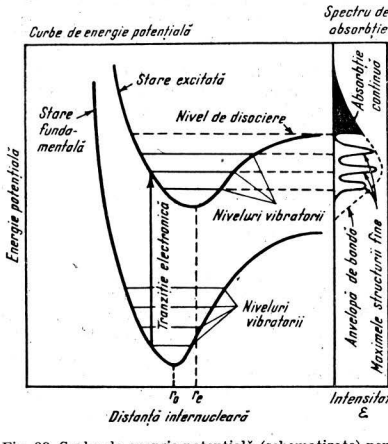


Fig. 33. Curbe de energie potențială (schematizate) pentru starea fundamentală și starea excitată electronic a unei molecule biatomice.

La temperatura camerei moleculele poliatomice se găsesc în starea electronică fundamentală, dar, din cauza agitației termice, nu numai în nivelul vibratoriu cel mai jos al acesteia. Atît starea fundamentală cît și starea excitată pot fi reprezentate prin curbe de energie potențială, care înfățișează în modul cunoscut (vol. I) energia unei legături între doi atomi dintr-o moleculă, în funcție de distanța interatomică. În figura 33 sînt reprezentate două astfel de curbe de energie potențială, una dintre ele corespunzînd stării electronice fundamentale, cealaltă unei stări excitate. Se observă că distanța interatomică este (de obicei) mai mare în starea excitată decît în starea fundamentală (punctul minimum al curbei stării excitate este deplasat spre dreapta în raport cu al stării fundamentale). Pot avea loc tranziții electronice de la fiecare nivel vibratoriu al stării fundamentale la diferite niveluri de vibrație ale stării excitate (în fig. 33 este reprezentată o singură astfel de tranziție). Din cauza aceasta, spectrul de absorbție este compus uneori din grupe de benzi înguste (structură fină). Alte ori maximele acestor benzi sînt prea apropiate așa că nu pot fi separate, ci se contopesc într-o bandă mai lată (anvelopă

de bandă). Spectrele anumitor sisteme cromofore (de ex. sisteme polienice mai lungi) prezintă structură fină la temperatură joasă (—195°), dar aceasta este înlocuită prin benzi mai late la temperatura camerei. Structura fină este datorită faptului că anumite mișcări vibraționale și torsionale ale legăturilor sînt oprite sau „înghețate" la temperatură joasă, așa că apar în spectru relativ puține benzi. La temperatură mai ridicată numărul mare de benzi apropiate împiedică separarea lor; se măsoară numai anvelope de benzi. Alți cromofori prezintă structură fină în fază gazoasă și în dizolvanți nepolari, dar ea dispare dacă spectrul este măsurat în dizolvanți polari, care solvatează mai puternic grupele absorbante și împiedică sau modifică anumite vibrații.

Reguli de selecție. Pozițiile benzilor de absorbție sînt determinate de *energiile tranzițiilor* electronice. Intensitățile absorbțiilor depind însă de *probabilitatea* ca o tranziție să se producă, adică de probabilitatea ca o moleculă, făcînd parte dintr-o populație de foarte multe molecule expuse fluxului luminos, să absoarbă o cuantă de energie, excitîndu-se electronic. Conform unei teorii semiempirice, coeficientul de extincție poate fi redat de expresia:

$$\varepsilon = kPa$$

în care k este o constantă de ordinul 10^{20}, P este probabilitatea, iar a este aria secțiunei eficace a cromoforului. Admițînd că probabilitatea unei tranziții electronice este egală cu unitatea, rezultă din expresia de mai sus că extincția maximă posibilă, ε_{max}, pentru o moleculă organică de dimensiuni mijlocii ($a \cong 10\,Å^2 = 10^{-15}\,cm^2$), va fi 10^5. În concordanță cu aceste considerații, cei mai mari coeficienți de extincție observați experimental, în soluție, sînt de ordinul 10^4—10^5 (adică $P = 0{,}1-1$). Asemenea tranziții electronice sînt numite *tranziții permise*. Se numesc *tranziții interzise* cele corespunzînd unei probabilități $P = 0{,}01$ sau mai mici și dînd deci naștere unor absorbții cu coeficienți de extincție mai mici decît 10^3 (v. mai departe).

La rîndul ei, probabilitatea tranziției este proporțională cu patratul *momentului de tranziție*. Această mărime este o măsură a variației distribuției sarcinii electronice, la trecerea de la starea fundamentală la starea excitată. Sînt „permise" numai tranzițiii între stări electronice cu grade de simetrie ale distribuției sarcinii electronice diferite. O tranziție între stări avînd același grad de simetrie al distribuției electronilor este „interzisă"; în cazul acesta momentul de tranziție ar fi egal cu zero. Pot interveni însă unele tulburări în distribuția simetrică a sarcinii, datorite mișcărilor vibratorii din moleculă. În asemenea cazuri au loc și tranziții „interzise", dar cum probabilitatea acestora este mică, intensitățile benzilor respective sînt slabe. Așa-numitele *reguli de selecție* statuează condițiile în care momentul de tranziție este diferit de zero.

Pentru absorbția de la marginea de lungime de undă mare a spectrului benzenului (banda B, v. p. 540), starea fundamentală și cea excitată electronic au aceeași simetrie a repartiției sarcinilor electronice. Momentul de tranziție este deci zero; tranziția este interzisă. Interzicerea poate fi ocolită numai datorită producerii, în unele legături din moleculă, a unor vibrații care tulbură simetria repartiției sarcinilor. Intensitatea absorbției în această regiune a spectrului (în jur de 250 mμ) rămîne însă joasă (ε circa 10^2) (v. p. 541).

Sînt de asemenea „interzise" tranzițiii între stări de multiplicitate diferită, de exemplu între stări corespunzînd la doi electroni cu spini opuși cuplați (stări singlet), cum sînt electronii legăturilor covalente, și stări cu doi electroni cu spini paraleli necuplați (stări triplet; despre modul cum iau naștere acestea din urmă, v. vol. I).

Atît energia diferitelor stări electronice ale moleculei cît și momentele de tranziție pot fi calculate dacă sînt cunoscute funcțiile de undă ψ ale stărilor fundamentale și ale stărilor excitate. Deși aceste funcții de undă nu pot fi calculate decît pentru moleculele organice cele mai simple, ele pot fi evaluate aproximativ și pentru molecule mai complicate, prin anumite calcule simplificatoare. În acest caz se poate deci prevedea poziția benzii de absorbție în spectru și evalua intensitatea acesteia.

Spectroscopia empirică în ultraviolet. Independent de încercările de a interpreta spectrele electronice prin aplicarea principiilor fizicii teoretice, se folosește adesea o metodă empirică, bazată pe compararea spectrelor unor serii mari de substanțe înrudite structural, pe observarea variațiilor ce se produc în spectre la modificarea structurii substanțelor, la introducerea de substituenți noi, la schimbarea dizolvantului etc. S-a ajuns astfel să se poată atribui diferitele benzi din spectre, anumitor grupe de atomi din molecule sau anumitor tipuri de tranziții electronice. Această metodă este de mare utilitate practică în lucrări analitice sau de stabiliri de structură.

Absorbția luminii în cromoforii simpli. *Hidrocarburile saturate* absorb la lungimi de undă sub 180 mμ și sînt prin urmare transparente la lungimi de undă mai mari. Singurele tranziții electronice posibile în hidrocarburile saturate sînt tranzițiile $\sigma \rightarrow \sigma^*$, care necesită energii foarte mari. Banda de absorbție cea mai avansată a metanului este situată la circa 125 mμ. Etanul și celelalte hidrocarburi saturate încep să absoarbă la lungimi de undă puțin mai mari (140 mμ), ceea ce arată că electronii legăturilor C—C se excită mai ușor decît electronii legăturilor C—H. Ciclopropanul absoarbe la lungimi de undă mult mai mari (~ 190 mμ) decît celelalte hidrocarburi saturate, fapt care se datorește structurii sale electronice speciale (despre caracterul „nesaturat" al ciclopropanului, v. vol. I).

Compușii saturați cu heteroatomi, O, N, S, halogeni etc., cum sînt halogenurile de alchil, alcoolii și aminele simple, pot prezenta, în afară de tranziții similare celor observate la hidrocarburile saturate și tranziții $n \rightarrow \sigma^*$. Benzile de absorbție corespunzătoare acestor tranziții apar la lungimi de undă mai mari, comparativ cu benzile din spectrele hidrocarburilor saturate, datorită faptului că electronii neparticipanți sînt mai slab legați (mai ușor excitabili) decît electronii legăturilor σ. Banda de absorbție datorită tranziției $n \rightarrow \sigma^*$ se situează la o lungime de undă cu atît mai mare cu cît heteroatomul este mai puțin electronegativ, așa cum reiese din exemplele de mai jos:

CH_3Cl	CH_3Br	CH_3I
173 mμ	202 mμ	258 mμ
CH_3OH	CH_3NH_2	$C_6H_{13}SH$
183 mμ	213 mμ	224 mμ

Compușii nesaturați conținînd duble legături C=C, C=O, N=N, N=O etc. absorb, în general, la lungimi de undă mai mari decît cei în care aceiași atomi sînt legați numai prin legături σ. Absorbția luminii se datorește, în acest caz, electronilor π și are loc prin tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$, dar uneori sînt importante și tranzițiile $n \rightarrow \pi^*$.

Legătura dublă C=C izolată este cel mai slab dintre cromoforii enumerați mai sus. În spectrul etenei apar două benzi, prima, foarte intensă la 165 mμ și a doua, puțin intensă, la 200 mμ. Ambele benzi se datoresc unor tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$, dar numai banda de la 165 mμ este provocată de o tranziție permisă.

Omologii etenei, adică alchenele care conțin grupe alchil legate de atomii de carbon ai dublei legături, absorb la lungimi de undă puțin mai mari decît

etena. Prin efectul lor inductiv, respingător de electroni (și prin efectul de hiperconjugare), grupele alchil măresc densitatea și deci excitabilitatea electronilor π ai dublei legături.

Grupele nesaturate C=O, C=N, C=S, N=O etc., avînd structuri asemănătoare cu a grupei C=C, dau naștere unor spectre înrudite cu al acesteia. Aldehidele și cetonele prezintă o bandă de intensitate mare în aceeași regiune, 190—200 mμ, ca etena (tranziție $\pi \rightarrow \pi^*$) și o alta de intensitate joasă (mult studiată din motive de facilitate tehnică) în regiunea 270—300 mμ (tranziție $n \rightarrow \pi^*$) (λ_{max} 293 mμ la acetaldehidă și 277 mμ la acetonă; ε_{max} 10—20) (v. spectrul acetonei fig. 37, p. 540).

Dizolvanții deplasează cele două benzi ale grupei carbonil, în sens opus. La trecerea de la dizolvanți nepolari la dizolvanți polari (de ex. în seria: hexan, cloroform, etanol, apă) banda de lungime de undă mică este deplasată batocrom, iar banda de lungime de undă mare hipsocrom (solvatocromie pozitivă, respectiv negativă). Rezultă de aici că cele două benzi se datoresc unor tranziții electronice de tip diferit, așa cum s-a arătat mai sus.

Grupele cromofore conținînd atomi de azot, cum sînt grupele N=O și N=N, prezintă, ca și grupele C=O, benzi de absorbție intense la lungime de undă mică (puțin studiate) și benzi de intensitate mică, la lungimi de undă mai mari. Ambele tipuri de benzi sînt situate la lungimi de undă mai mari decît benzile corespunzătoare ale carbonilului, din cauza electronegativității mai reduse a azotului în comparație cu oxigenul. (Azotul reține mai slab decît oxigenul electronii săi p și π, care sînt deci excitați de cuante de energie mai mică.) Banda de lungime de undă mare a azometanului este situată la limita vizibilului (λ_{max} 347 mμ; ε_{max} scăzut), iar aceea a 2-nitrozoizobutanului apare în vizibil (λ_{max} 665 mμ; ε_{max} 20). De asemenea apar benzi de absorbție slabe, datorite unor tranziții $n \rightarrow \pi^*$ la nitro-derivații alifatici (λ_{max} 275—280 mμ) și la esterii alcoolilor alifatici cu acid azotos ($\lambda_{max} \sim 355$ mμ) și acid azotic ($\lambda_{max} \sim 270$ mμ).

Grupa carboxil este un cromofor mult mai slab decît grupa carbonil. În spectrele acizilor și ai derivaților lor funcționali, în ultravioletul apropiat apare doar o bandă de intensitate mică datorită tranziției $n \rightarrow \pi^*$, care este însă mult deplasată hipsocrom, față de banda corespunzătoare din spectrul aldehidelor și cetonelor, după cum se vede din următoarele date:

	$CH_3—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH$	$C_{15}H_{31}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH$	$CH_3—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OC_2H_5$	$CH_3—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—Cl$
λ_{max}	204	210	204	235
ε_{max}	41	46	60	53

La acetamidă, banda este deplasată sub 200 mμ. Efectul acesta hipsocrom puternic este datorit conjugării specifice a acestor grupe (vol. I), care are ca urmare creșterea nivelului energetic al orbitalului de antilegătură π^* (și al orbitalului π). În schimb, nivelul orbitalului de nelegătură nu este afectat prea mult și, din această cauză, energia necesară tranziției $n \rightarrow \pi^*$ (v. fig. 34) este mai mare decît cea corespunzătoare grupei carbonil (efect hipsocrom).

Tranziția electronică $\pi \rightarrow \pi^*$, în dubla legătură C=C, se datorește, conform teoriei orbitalilor moleculari, trecerii unui electron π într-un orbital superior π^* de antilegătură, având un plan nodal suplimentar situat între cei doi atomi de carbon. În teoria rezonanței, fenomenul acesta se explică prin redistribuirea electronilor la trecerea de la starea fundamentală la starea excitată.

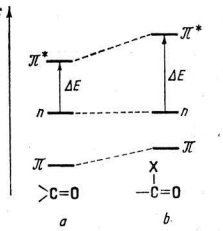
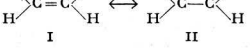


Fig. 34. Tranziții electronice în: *a*. compuși carbonilici; *b*. derivați funcționali ai acizilor carboxilici (X = OH, OR, Cl, NR_2 etc.).

În starea fundamentală, distribuția electronilor corespunde într-o mai mare măsură structurii limită I, în timp ce în starea excitată structura II joacă un rol mai mare.



Calculul mecanic-cuantic arată că în starea excitată cele două jumătăți ale moleculei sînt rotite cu 90° una față de alta, în timp ce în starea fundamentală, după cum se știe, toți atomii moleculei etenei sînt coplanari. Înlocuirea atomilor de hidrogen din etenă cu grupe metil stabilizează dubla legătură (v. vol. I), dar sîntem obligați să admitem că această înlocuire stabilizează mai mult starea excitată decît starea fundamentală, adică coboară mai mult nivelul energetic al stării excitate decît al stării fundamentale. Prin aceasta diferența dintre nivelurile de energie ale celor două stări (energia de tranziție) se micșorează și deci lungimea de undă a benzii crește. Devierea de la coplanaritate în starea excitată explică cunoscuta conversie a izomerilor *cis-trans*, sub acțiunea luminii.

În mod similar este interpretată tranziția $\pi \rightarrow \pi^*$ în grupa C=O, care produce banda de intensitate mare de la 190—200 mμ. Unul din cei doi electroni π ce ocupă orbitalul *a* trece în orbitalul de antilegătură *b* (fig. 35). Planul nodal al orbitalului *a* coincide cu planul atomilor H, H, C și O; orbitalul *b* are un al doilea plan nodal între atomii C și O. Banda de la 280—290 mμ, de intensitate mică, se datorește tranziției unui electron dintr-unul din orbitalii *p* (*c,c* sau *d,d*) în orbitalul *b* (tranziție $n \rightarrow \pi^*$).

Solvatocromia pozitivă a tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$, ale cromoforilor etenici și carbonilici, semnalată mai sus, se explică prin aceea că starea excitată este mai polară decît starea fundamentală și este deci stabilizată mai tare decît aceasta de dizolvanții polari, cu moleculele cărora suferă interacțiuni dipol-dipol sau formează legături de hidrogen. Solvatocromia negativă a benzii de lungime de undă mare (tranziția $n \rightarrow \pi^*$) a carbonilului dovedește dimpotrivă că starea fundamentală este stabilizată mai tare decît starea excitată, prin interacțiuni cu moleculele dizolvantului. De aceea, în acest caz, excitarea tranziției necesită o energie mai mare în dizolvanții polari decît în cei nepolari. Diferențele de energie determinate pe această cale, la schimbarea dizolvantului, corespund cu ceea ce știm, prin alte metode, despre energiile legăturilor de hidrogen sau atracțiilor dipol-dipol.

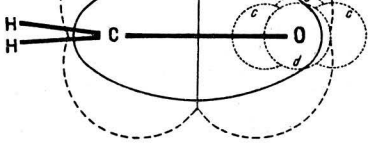


Fig. 35. Orbitalii grupei carbonil în CH_2O. Liniile groase indică orbitalii σ; *a* este orbitalul π de legătură ocupat de doi electroni în starea fundamentală; *b* este orbitalul π de antilegătură, neocupat în starea fundamentală; *c,c* și *d,d* sînt cei doi orbitali de nelegătură (orbitali *p*) ocupați fiecare de cîte o pereche de electroni neparticipanți în starea fundamentală.

Absorbția luminii în cromoforii conjugați. 1. Două grupe cromofore C=C, C=O etc., conținute în aceeași moleculă dar neconjugate (izolate), provoacă o absorbție la aceeași lungime de undă ca una singură; coeficientul molar de extincție este însă aproximativ dublat față de al etenei, după cum se poate vedea la dialil (tabela 21). Cauciucul, deși conține în moleculă un număr mare de duble legături C=C, absoarbe aproximativ la aceeași lungime de undă ca etena.

Tabela 21

Absorbția a doi cromofori izolați

Sistemul cromofor	Compusul	λ_{max} mμ	ε_{max}	Dizolvantul
C=C—C—C—C=C	Dialil	185	20 000	Vapori
C=C—C—C—C=O	Alilacetonă	278	30	Etanol
HOOC—C—C—COOH	Acid succinic	204	100	Apă

2. Două sau mai multe grupe C=C *conjugate* își pierd însă individualitatea, dînd naștere unui spectru de absorbție unitar. Spectrul este cu atît mai deplasat spre roșu și cu atît mai intens, cu cît conjugarea îmbrățișează mai multe duble legături. Butadiena are o bandă de absorbție la 217 mμ, deplasată deci spre roșu cu circa 50 mμ față de etenă; intensitatea acestei benzi (ε_{max} 21 000) este aproximativ dublă ca a etenei. Hexatriena are o bandă la λ_{max} 258 mμ, deplasată spre roșu cu 40 mμ față de butadienă, iar intensitatea absorbției este, și în acest caz, considerabil mărită. Caracteristicile spectrelor de absorbție ale cîtorva poliene sînt redate în tabela 22.

După cum se vede din tabela 22, la tetraenă și la polienele mai lungi benzile de absorbție avansează pînă în regiunea vizibilă a spectrului, așa că aceste substanțe apar colorate. Intensitățile benzilor de asemenea cresc considerabil cu numărul dublelor legături conjugate.

Tabela 22

Absorbția în sisteme cu doi sau mai mulți cromofori conjugați

n	Sistemul cromofor	Compusul	λ_{max} mμ	ε_{max}	Culoare
2	C=C—C=C	Butadienă	217	21 000	incolor
3	C=C—C=C—C=C	Hexatrienă	258	35 000	incolor
4	$(C=C)_4$	Decatetraenă	310	42 000	slab galben
5	$(C=C)_5$	Vitamina A[1]	328	51 000	slab galben
6	$(C=C)_6$	Tetradecahexaenă	360	70 000	galben
8	$(C=C)_8$	Dihidro-β-carotină[1]	420	36 000	portocaliu
10	$(C=C)_{10}$	α-Carotină[1]	445	145 000	portocaliu
11	$(C=C)_{11}$	β-Carotină[1]	450	140 000	portocaliu
11	$(C=C)_{11}$	Licopină[1]	472	170 000	roșu
15	$(C=C)_{15}$	Dehidrolicopină[1]	528	>150 000	violet

[1] v. structurile acestor compuși în cap „Carotinoide".

Prelungirea sistemului cromofor polienic cu o grupă C=C nu deplasează banda de absorbție spre roșu cu o valoare constantă, ci avansarea benzii este cu atît mai mică cu cît sistemul polienic este mai lung. Din tabela 23 se vede că, în seria vinilogă a difenil-polienelor, prelungirea catenei cu o dublă legătură produce o deplasare spre roșu ($\Delta\lambda$) cu atît mai mică cu cît n este mai mare. Se vorbește de o deplasare „convergentă" a benzii de absorbție în seria polienelor (v. o comportare diferită la altă serie vinilogă, p. 549).

Tabela 23

Spectrele de absorbție ale difenil-polienelor,

$C_6H_5(CH=CH)_nC_6H_5$

n =	Compusul	λ_{max} mμ	ε_{max}	$\Delta\lambda$
1	Stilben (*trans*)	306	24 000	28
2	Difenil-butadienă	334	40 000	24
3	Difenil-hexatrienă	358	75 000	26
4	Difenil-octatetraenă	384	86 000	19
5	Difenil-decapentaenă	403	94 000	17
6	Difenil-dodecahexaenă	420	113 000	15
7	Difenil-tetradecaheptaenă	435	135 000	

3. Sistemele cromofore conjugate absorb la lungimi de undă mai mari decît sistemele conținînd aceiași cromofori izolați. Aceasta dovedește că, în sistemele conjugate, starea excitată este stabilizată mai puternic decît starea fundamentală; diferența de energie din cele două stări, adică energia tranziției electronului, devine cu atît mai mică cu cît sistemul electronic este mai lung.

Conform calculelor mecanicii cuantice, orbitalii moleculari ai unui sistem polienic sînt cu atît mai puțin distanțați cu cît sistemul conjugat este mai lung. În figura 36 sînt reprezentați orbitalii moleculari ai etenei, butadienei și hexatrienei. În starea fundamentală sînt ocupați, cu numărul corespunzător de electroni, orbitalii cei mai stabili (cei mai săraci în energie). Linia punctată desparte orbitalii de legătură (în partea de jos) de cei de antilegătură

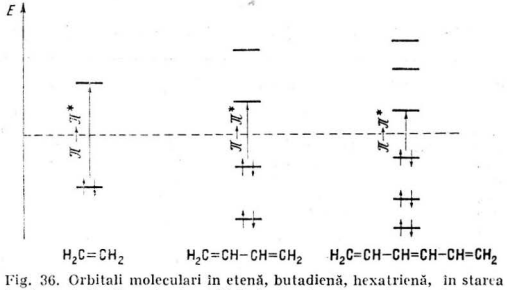
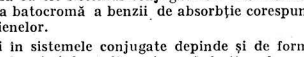


Fig. 36. Orbitali moleculari în etenă, butadienă, hexatrienă, în starea fundamentală. Energia tranziției electronice descrește cu lungimea sistemului polienic.

(de deasupra) și reprezintă aproximativ nivelul energetic al electronilor din orbitali p ai atomilor de carbon sp^2 necombinați.

Tranziția $\pi \rightarrow \pi^*$ în polienele conjugate se datorește trecerii unui electron din orbitalul de legătură cel mai înalt ocupat, în orbitalul de antilegătură cu energia cea mai joasă (neocupat în starea fundamentală). Așa cum se observă din figură, diferența de energie dintre acești orbitali este cu atît mai redusă cu cît sistemul conjugat este mai extins, ceea ce oferă explicația teoretică pentru deplasarea batocromă a benzii de absorbție corespunzătoare tranziției $\pi \rightarrow \pi^*$ în seria omoloagă a polienelor.

4. Absorbția luminii în sistemele conjugate depinde și de forma acestora. Sistemele cu conjugare liniară absorb la lungimi de undă mai mari decît acelea cu conjugare „încrucișată". Ramificarea are efectul unei întreruperi a sistemului conjugat:



O excepție la această regulă se observă la fulvenă, care absoarbe la lungimi de undă mai mari (în vizibil) decît de exemplu benzenul izomer cu ea. Explicația rezidă, pe de o parte în faptul că benzenul, cu un sistem electronic deosebit de stabil, absoarbe la lungimi de undă excepțional de joase, pe de alta, în polaritatea mare a moleculei de fulvenă, în care densitatea de electroni mărită din inel determină un moment electric mare al moleculei (v. vol. I).

5. Poziția și intensitatea benzii de absorbție în sisteme conjugate depinde și de conformația catenei. Astfel, 1,3-ciclohexadiena, în care sistemul cromofor este obligat să adopte o conformație *s-cis*, absoarbe la lungime de undă considerabil mai mare, dar cu coeficient de extincție mult mai mic decît butadiena (*s-trans*):

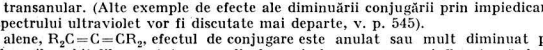
λ_{max} 217 mμ (ε_{max} 21 000)

λ_{max} 256 mμ (ε_{max} 8 000)

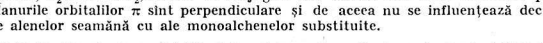
6. Atunci cînd, din cauze sterice, legăturile duble nu pot adopta o poziție coplanară-efectul de conjugare dispare și dublele legături absorb independent. Un exemplu este ciclo, octatetraena al cărui spectru nu prezintă în regiunea de peste 200 mμ nici un maxim, ci numai o absorbție uniformă și slabă. După cum se știe, nici din punct de vedere chimic dublele legături din cicloctatetraenă nu prezintă efectele normale de conjugare, ci se influențează reciproc transanular. (Alte exemple de efecte ale diminuării conjugării prin împiedicare sterică asupra spectrului ultraviolet vor fi discutate mai departe, v. p. 545).

În alene, $R_2C=C=CR_2$, efectul de conjugare este anulat sau mult diminuat prin faptul că planurile orbitalilor π sînt perpendiculare și de aceea nu se influențează decît puțin. Spectrele alenelor seamănă cu ale monoalchenelor substituite.

7. Introducerea de grupe alchil la sistemul cromofor polienic produce o închidere a culorii, întocmai ca la alchenele simple și din aceleași cauze:



λ_{max} 217 mμ — 220 mμ — 225 mμ



λ_{max} 223,5 mμ — 227 mμ

Sisteme cromofore conjugate cu cromofori diferiți. Conjugarea unei duble legături C=C cu o grupă carbonil C=O produce o deplasare a ambelor benzi ale carbonilului spre vizibil. Banda de absorbție principală (tranziția $\pi \rightarrow \pi^*$) suferă o deplasare de aproximativ aceeași amploare ca la conjugarea a doi cromofori C=C. Astfel spectrele aldehidei crotonice și aldehidei sorbice

prezintă cîte o bandă la lungime de undă mică cu aproximativ aceleași lungimi de undă și de aceleași intensități ca în spectrele butadienei și hexatrienei.

$CH_3—CH=CH—CH=O$
λ_{max} 217; 321 mμ
ε_{max} 21 000; 20

$CH_3—CH=CH—CH=CH—CH=O$
λ_{max} 263; circa 330 mμ
ε_{max} 27 000; —

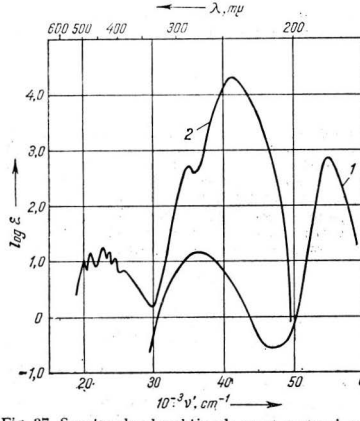


Fig. 37. Spectre de absorbție ale unor compuși cu cromofor carbonil: *1* — Acetonă; *2* — *p*-Benzochinonă.

Pe de altă parte și benzile de lungime de undă mare și intensitate joasă ale grupei carbonil (tranziții $n\rightarrow\pi^*$) sînt deplasate spre roșu (v. cifrele de mai sus). Ca și banda analoagă din spectrele aldehidelor și cetonelor alifatice, această bandă suferă solvatocromie negativă sub influența dizolvanților polari. La conjugare cu legături C=C, banda de lungime de undă mare a grupei carbonil este deplasată spre roșu mai puțin decît banda de lungime de undă mică, așa că cele două benzi se acoperă în sisteme conjugate mai lungi.

Alte grupe cromofore simple, COOH, NO_2 etc. dau naștere, de asemenea, la deplasări batocrome ale benzilor de absorbție, cînd sînt conjugate cu grupe C=C.

p-Benzochinona, care conține patru grupe cromofore conjugate într-un sistem încrucișat, prezintă trei benzi de absorbție: o bandă de intensitate mare, la 245 mμ și ε_{max} 25 000, o bandă de intensitate medie, la 285 mμ și ε_{max} 500 și o bandă de intensitate joasă, cu structură fină, în vizibil, la 435 mμ și ε_{max} 20 (v. fig. 37). Primele două se datoresc unor tranziții $\pi\rightarrow\pi^*$; ultima este produsă de o tranziție $n\rightarrow\pi^*$ a unui electron neparticipant al grupei carbonil.

Tabela 24

Spectre de absorbție ale unor hidrocarburi aromatice

	Benzi E_1		Benzi E_2		Benzi B	
	λ_{max} mμ	ε_{max}	λ_{max} mμ	ε_{max}	λ_{max} mμ	ε_{max}
Benzen	180	46 000	203,5	4 500	256	220
Naftalină	220	110 000	285	5 600	313	300
Antracen	256	160 000	384	6 300		
Tetracen	272	180 000	480	11 000		
Pentacen	310	300 000	580	12 500		

Absorbția luminii în compușii aromatici. Spectrele în ultraviolet ale compușilor aromatici sînt mult deosebite de ale polienelor, ceea ce se explică prin conjugarea specială, caracteristică, a acestor compuși.

1. Spectrul benzenului în ultraviolet cuprinde trei sisteme distincte de benzi, deosebite prin intensitățile și formele lor (v. tabela 24 și fig. 38; din ultima lipsește banda E_1 a benzenului).

Banda B a benzenului este datorită unei tranziții interzise a unui electron dintr-unul din cei doi orbitali superiori de energie egală ai stării fundamentale, într-unul din orbitalii de antilegătură, imediat superiori, vacanți. În starea excitată, molecula își păstrează forma de hexagon regulat, cu distanțele interatomice C—C mărite de la 1,39 Å la 1,43 Å. Cum o tranziție între două stări electronice cu aceeași simetrie este interzisă, fiindcă nu este modificat momentul electric, tranzițiile de acest fel nu au loc decît în moleculele în care, simultan cu tranziția electronică, are loc și excitația vibratorie a unei legături C—H, prin care simetria hexagonală a inelului este tulburată. Aceasta explică intensitatea (probabilitatea) mică a absorbției benzilor B.

Banda următoare a benzenului (E_2), de la circa 200 mμ, se datorește de asemenea unei tranziții interzise din motive de simetrie. Această bandă posedă, ca și banda B_1 structură fină. Intensitatea ei relativ mare se datorește unei suprapuneri parțiale cu banda vecină E_1, de intensitate mare, de la 180 mμ.

Banda E_1 este singura bandă a benzenului produsă de o tranziție permisă $\pi \rightarrow \pi^*$, comparabilă cu aceea a polienelor. Ea este în parte acoperită spre lungimile de undă mici de benzi Rydberg ($N \rightarrow R$).

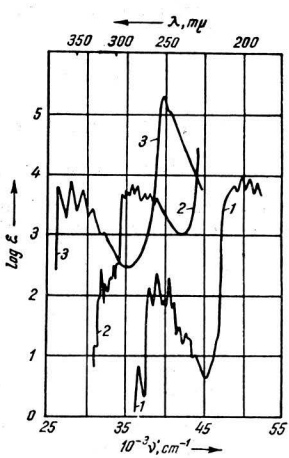


Fig. 38. Spectre de absorbție ale unor hidrocarburi aromatice: *1* — Benzen; *2* — Naftalină; *3* — Antracen.

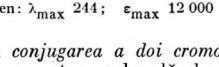
2. *Spectrele hidrocarburilor aromatice cu inele condensate* seamănă mult cu al benzenului, apar însă deplasate înspre lungimi de undă mai mari (v. fig. 38). În spectrul naftalinei se recunoaște banda B deplasată batocrom cu circa 60 mμ și banda E_2 deplasată cu 80 mμ față de benzile corespunzătoare ale benzenului. Spectrul fenantrenului are aceeași alură cu al naftalinei, fiind însă și mai mult deplasat spre lungimile de undă mari.

Spectrul antracenului diferă de al benzenului, naftalinei și fenantrenului prin lipsa (aparentă) a benzii B, care este acoperită de banda E_2 mult deplasată spre lungimi de undă mari. Spectrele tetracenului și pentacenului sînt de același tip cu al antracenului, dar sînt considerabil deplasate bato-

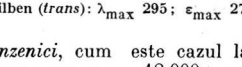
crom, benzile E_2 ajungînd pînă în vizibil. Aceasta explică culoarea acestor hidrocarburi.

După cum se vede din tabela 24, intensitățile benzilor B și E_2 sînt mici, în concordanță cu caracterul interzis al tranzițiilor respective și ele cresc încet în seria benzen-naftalină-antracen-tetracen; dimpotrivă benzile E_1, permise, mult mai intense, cresc considerabil o dată cu extinderea sistemului conjugat.

3. *Conjugarea cromoforului benzenic cu cromoforul* C=C duce la apariția unei benzi noi intense, la lungime de undă mare, datorită lungirii sistemului conjugat absorbant:

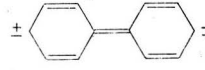


Stiren: λ_{max} 244; ε_{max} 12 000



Stilben (*trans*): λ_{max} 295; ε_{max} 27 000

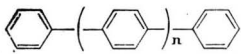
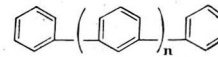
Prin *conjugarea a doi cromofori benzenici*, cum este cazul la bifenil, apare în spectru o bandă la 251,5 mμ, cu ε_{max} 18 000, așa-numita bandă de conjugare bifenilică (probabil o bandă E_2 deplasată, în timp ce banda B este acoperită). Această bandă este datorită lungirii sistemului conjugat al bifenilului, respectiv contribuției la starea excitată a unor structuri plane cu o legătură dublă între nuclee și sarcini despărțite:



În *p-multifenili* acest efect de conjugare este încă și mai pronunțat, crescînd cu numărul nucleelor aromatice. În *m-multifenili*, unde o conjugare chinoidă de tipul formulat mai sus nu este posibilă, λ_{max} nu variază cu numărul nucleelor aromatice din moleculă, în timp ce intensitatea absorbției crește considerabil (tabela 25).

Tabela 25

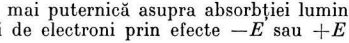
Spectrele de absorbție ale multifenililor

 *para*-Multifenili			 *meta*-Multifenili		
	λ_{max} mμ	ε_{max}		λ_{max} mμ	ε_{max}
Bifenil	251,5	18 300	Bifenil	251,5	18 300
Terfenil	280	25 000	Terfenil	251,5	44 000
Quaterfenil	300	39 000	Novifenil	253	184 000
Quinquifenil	310	62 500	Dodecifenil	253	233 000
Sexifenil	317,5	>56 000	Sedecifenil	255	320 000

Influența substituenților asupra cromoforilor. Substituenții ce acționează numai prin efectul lor inductiv, ca grupele alchil, produc numai un efect slab batocrom (v. mai sus, influența grupelor metil asupra absorbției butadienei).

Influență mult mai puternică asupra absorbției luminii au substituenții ce produc deplasări de electroni prin efecte $-E$ sau $+E$ (v. p. 35).

1. *Substituenți cu efecte de conjugare* $-E$. S-a arătat mai sus că prin conjugarea unei grupe C=O cu o dublă legătură C=C se produce o deplasare considerabilă a benzilor de absorbție spre lungimi de undă mari. Efecte similare se observă de asemenea la conjugarea grupei CO și a altor grupe nesaturate cu nucleele aromatice (comparați cu benzile benzenului din tab. 24):



Benzaldehidă: Nitrobenzen:

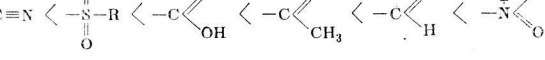
λ_{max} 248; ε_{max} 12 700 λ_{max} 252; ε_{max} 10 000

λ_{max} 280; ε_{max} 1 400 λ_{max} 330; ε_{max} 130

Benzile de intensitate mare din regiunea 250 mμ ale acestor compuși sînt probabil benzi E_2 de benzen deplasate. Benzile de lungime de undă mare și intensitate joasă sînt datorite unor tranziții $n \rightarrow \pi^*$ ale electronilor neparticipanți de la oxigen, ai grupelor CO și NO_2.

Deplasarea și intensificarea benzilor de absorbție prin substituenți cu efect $-E$ se datorește deplasării electronilor π ai sistemului polienic sau aromatic înspre substituent (extinderea sistemului cromofor).

Activitatea batocromă a cîtorva substituenți cu efect $-E$ crește în ordinea următoare:



Acțiunea cea mai slabă o are grupa CN, din cauza efectului de conjugare slab al triplei legături. Remarcabil este faptul că și grupa SO_2 are un slab efect batocrom. S-a dedus de aici că, în această grupă, legăturile dintre sulf și oxigen nu sînt simple legături coordinative S→O, ci au și un slab caracter de duble legături între un orbital π al oxigenului și un orbital d al sulfului (așa cum s-a formulat mai sus).

2. *Substituenți cu efecte de conjugare* $+E$. Substituenții cu un heteroatom legat de un cromofor etenic sau aromatic determină o deplasare batocromă a benzilor acestuia, deoarece acești substituenți se conjugă prin intermediul electronilor lor neparticipanți cu electronii π ai cromoforului (conjugare p-π). Activitatea batocromă a substituentului este cu atît mai puternică cu cît heteroatomul este mai puțin electronegativ (posedă electroni neparticipanți mai mobili; deci: Cl < O < S < N).

Se poate vedea din tabela 26 că atomii foarte electronegativi (Cl și O) exercită o acțiune batocromă slabă, în timp ce atomii mai puțin electronegativi (S și N) deplasează considerabil banda de absorbție a cromoforului etenic. Acțiune analoagă exercită substituenții cu efect $+E$ și asupra cromoforului benzenic (v. tabela 27).

Tabela 26

Influența substituenților cu efect $+E$ asupra cromoforului etenic

X =	$CH_2=CH-X$		
	λ_{max} mμ	ε_{max}	Δλ
H	165	15 000	—
Cl	185	10 000	20
OCH_3	190	10 000	25
SCH_3	228	8 000	63
$N(CH_3)_2$	228	10 000	63

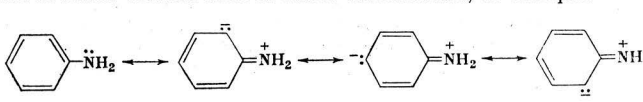
Tabela 27

Influența substituenților cu efect $+E$ asupra cromoforului benzenic

(în apă, cu puțin metanol)

X =	C_6H_5-X					
	Benzi E			Benzi B		
	λ_{max} mμ	ε_{max}	Δλ	λ_{max} mμ	ε_{max}	Δλ
H	203,5	7 400	—	254	204	—
Cl	209,5	7 400	6	263,5	190	9,5
OH	210,5	6 200	7	270	1 450	16
OCH_3	217	6 400	13,5	269	1 480	15
NH_2	230	8 600	26,5	280	1 430	26
$N(CH_3)_2$	251	14 000	47,5	300	2 300	46

Activitatea batocromă a substituenților cu efect $+E$ dovedește că structurile limită cu sarcini despărțite contribuie într-o proporție mult mai mare în starea excitată decît în starea fundamentală, de exemplu:



Conjugarea p-π între electronii neparticipanți ai heteroatomului și sistemul benzenic este responsabilă de extinderea sistemului conjugat. Blocarea electronilor neparticipanți de la heteroatom prin formarea unei sări cu un acid duce la dispariția acțiunii batocrome a substituentului. Astfel ionul de aniliniu (anilină în soluție de acid sulfuric) absoarbe practic la aceeași lungime de undă ca benzenul.

λ_{max} 250 mμ

S-a stabilit, mai ales prin studiul coloranților, că acțiunea batocromă a substituenților cu efect $+E$ crește, așa cum reiese și din cele spuse mai sus, în ordinea următoare:

$$-OH < -OCH_3 < -NH_2 < -N(CH_3)_2 < -NHC_6H_5$$

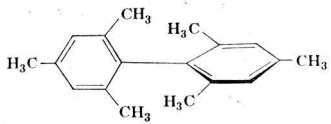
3. Din cele de mai sus rezultă că substituenții dotați cu efecte $-E$ sau $+E$ produc deplasări de electroni (într-un sens sau în celălalt) în sistemul polienic absorbant cu care se conjugă, provocînd o extindere a acestui sistem.

Substituenții cu efect $+E$ corespund *auxocromilor* teoriei clasice (asupra acestora vom reveni la discuția coloranților). Mulți dintre substituenții cu

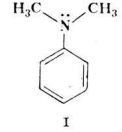
efect $-E$ sînt cromofori tipici. În lumina interpretării de mai sus, noțiunea de auxocrom apare artificială. Singura acțiune a auxocromilor fiind aceea de a se conjuga cu sistemul cromofor, aceste grupe sînt de fapt niște cromofori. (Despre rezultatele împreunării a două grupe cu efect $-E$ și $+E$ în aceeași moleculă, v. mai departe.)

Influențe sterice asupra absorbției luminii. O condiție esențială pentru existența conjugării într-un sistem polienic (sau aromatic) extins este ca acesta să fie plan. Dacă este împiedicată coplanaritatea sistemului, dintr-o cauză sterică oarecare, conjugarea este întreruptă și diferitele porțiuni ale sistemului cromofor absorb lumina independent.

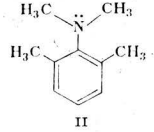
Exemple din care rezultă efectul împiedicării sterice a conjugării asupra spectrului ultraviolet al polienelor au fost menționate anterior (p. 539). În seria aromatică un asemenea caz se întîlnește la derivații bifenilului. S-a arătat mai sus că, banda de absorbție E_2 a benzenului este deplasată în bifenil de la 203,5 mμ la 251,5 mμ, datorită conjugării celor două inele. Introducerea de grupe metil în pozițiile *para* deplasează și mai mult, batocrom, această bandă. Introducerea de grupe metil în pozițiile *orto* are însă un puternic efect hipsocrom: hexametilbifenilul, în care coplanaritatea inelelor este împiedicată (v. vol. I), are un spectru aproape identic cu al mesitilenului.



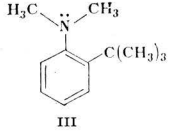
Efecte similare de inhibare a absorbției prin împiedicarea sterică a coplanarității unui sistem aromatic extins au fost observate în multe alte cazuri. Vom mai menționa N-dimetilanilina, care poate fi reprezentată prin structuri limită similare cu cele ale anilinei. Prin introducerea *în orto* a două grupe metil, ca în II, sau a unei singure grupe *terț*-butil mai voluminoase, ca în III, grupa dimetilamino este deviată din planul nucleului. Drept urmare orbitalul *p* care conține electronii neparticipanți de la azot nu mai poate rămîne perpendicular pe planul inelului aromatic, condiție necesară pentru conjugarea p-π, și banda dimetilanilinei dispare, iar spectrele compușilor II și III devin mult asemănătoare cu ale unor trialchil-, respectiv dialchil-benzeni.



I



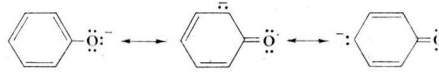
II



III

Cromofori ionici. Este un fapt de mult cunoscut că, prin formare de săruri, mulți compuși își închid și își intensifică mult culoarea (*halocromie*: de la halos = sare și chromos = culoare). Deplasarea benzii de absorbție spre vizibil are loc însă numai atunci cînd, prin formarea sării, sistemul cromofor conjugat se lungește sau, în general, posibilitățile de conjugare cresc.

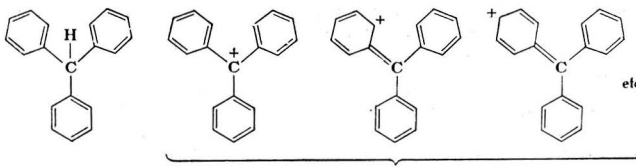
Astfel, în timp ce la transformarea anilinei în sulfat culoarea se deschide, după cum s-a arătat mai sus, la formarea ionului de fenoxid din fenol, banda cu λ_{max} 270 mμ a acestuia se deplasează la 290 mμ. Conjugarea în ionul de fenoxid este mai puternică decît în fenolul neionizat:



Asemenea închideri de culoare la formarea ionilor de fenoxid se cunosc la numeroși compuși fenolici, de exemplu la coloranți hidroxichinonici ca aurina și alizarina.

Cetonele α,β-nesaturate formează cu acizii tari (HCl, H_2SO_4, $HClO_4$) și cu acizi Lewis ca $AlCl_3$, $SnCl_4$, $SbCl_5$ etc. compuși colorați galben, roșu, sau chiar mai închis. În aceste cazuri formarea sării produce o creștere a conjugării.

Interes deosebit prezintă ionii trifenilmetilului (vol. I). În spectrul trifenilmetanului, banda cea mai avansată coincide cu aceea a toluenului (λ_{max} 264 mμ); cationul trifenilmetil prezintă însă o bandă de absorbție de intensitate mare în vizibil:



Trifenilmetanul (tetraedric)

λ_{max} 264 mμ

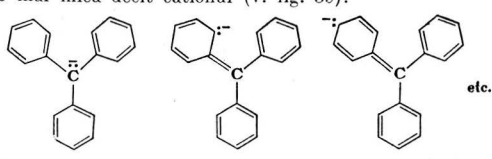
ε_{max} 900

Cationul trifenilmetil (plan)

λ_{max} cca. 450 mμ

ε_{max} cca. 35 000

Anionul trifenilmetil prezintă de asemenea o bandă în vizibil, dar de intensitate mai mică decît cationul (v. fig. 39):



Anionul trifenilmetil (plan)

λ_{max} 282mμ; 480 mμ

ε_{max} 3 800; 5 600

Datorită configurației plane a acestor ioni, iau parte la conjugare toate cele trei inele, fiind posibile cîte zece structuri limită la fiecare din ei. Prin aceasta, conjugarea este mult extinsă în raport cu trifenilmetanul, în care nucleele benzenice sînt izolate prin grupa CH centrală.

În ionii de acest fel, tranziția electronică nu comportă o separare de sarcini, ca de exemplu la cromoforii etenici și carbonilici, ci numai o redistribuire a electronilor la trecerea din starea fundamentală în starea excitată. De aceea tranzițiile electronice în acești cromofori necesită energii mici; absorbția are loc la lungimi de undă mari. Alura neobișnuită a spectrelor ionilor trifenilmetil indică tranziții de un tip special, diferite de acelea din spectrele cromoforilor simpli neionici, și se explică prin extinderea considerabilă a sistemului de duble legături din cromofor, în comparație de ex. cu cromoforul benzenic.

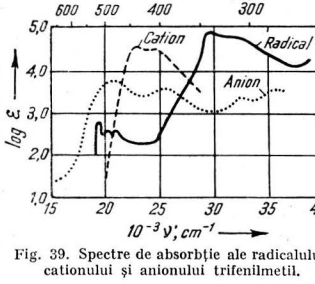


Fig. 39. Spectre de absorbție ale radicalului, cationului și anionului trifenilmetil.

Prin introducere de substituenți în cromoforii ionici culoarea acestora este mult închisă și intensificată. Prin introducere de substituenți cu efect $+E$ în cationi se formează coloranți cu cromofor cationic, iar prin introducere de substituenți cu efect $-E$ în anioni se formează coloranți cu cromofor anionic.

Este interesant de comparat spectrele ionilor trifenilmetil cu spectrul radicalului liber trifenilmetil (fig. 39). Acesta prezintă o bandă în vizibil (512 mμ), a cărei structură fină și intensitate joasă (ε_{max} 635) indică o tranziție interzisă, și o a doua bandă de intensitate mare (ε_{max} 89 000) la 339 mμ care corespunde probabil unei tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$ în sistemul nesaturat extins.

Coloranți cu cromofor cationic. 1. *Coloranți azometinici și cianinici.* Cei mai simpli coloranți cu cromofor cationic, *coloranții azometinici*, conțin un sistem cromofor polienic compus dintr-un *număr impar* de grupe metinice, $-CH=$, între doi atomi de azot (W. König, 1926) (R = CH_3, alt alchil sau H):

$$R_2\ddot{N}-CH=\overset{+}{N}R_2 \longleftrightarrow R_2\overset{+}{N}=CH-\ddot{N}R_2$$

$$R_2\ddot{N}-CH=CH-CH=\overset{+}{N}R_2 \longleftrightarrow R_2\overset{+}{N}=CH-CH=CH-\ddot{N}R_2$$

$$R_2\ddot{N}-CH=CH-CH=CH-CH=\overset{+}{N}R_2 \longleftrightarrow R_2\overset{+}{N}=CH-CH=CH-CH=CH-\ddot{N}R_2$$

Culoarea acestor coloranți este cu atît mai închisă și mai intensă cu cît numărul grupelor CH ale catenei azometinice este mai mare.

Din cauza structurii lor simetrice, sarcina electrică (sau perechea de electroni neparticipanți) nu este localizată la unul din atomii de azot, ci repartizată uniform între ambii atomi marginali, iar distanțele dintre grupele

CH sînt practic egale. Cele două structuri limită prin care se reprezintă repartiția electronilor în moleculă posedă un număr egal de duble legături (conjugare izovalentă, v. vol. I). O altă formulare adecvată a unui asemenea sistem cromofor este următoarea:

$$R_2\overset{1/2+}{N}\cdots CH\cdots CH\cdots CH\cdots CH\cdots\overset{1/2+}{C}H\cdots NR_2$$

Conjugarea de acest tip, cu delocalizare aproape completă a electronilor π, diferă principial de aceea din sistemele polienice obișnuite în care structurile limită, caracteristice pentru starea excitată, au sarcini despărțite și conțin o dublă legătură mai puțin decît structura neionică reprezentativă a stării fundamentale (conjugare deschisă). Din cauza acestei deosebiri a tipului de conjugare, starea excitată la cromoforii azometinici este mult stabilizată în raport cu starea fundamentală, așa că tranziția electronică necesită o energie mică; absorbția are loc la lungime de undă mare. Pe de altă parte, structura extinsă și plană a cromoforilor azometinici determină un moment de tranziție deosebit de mare în sensul axei longitudinale a ionului; în consecință benzile de absorbție produse de tranziții $\pi\rightarrow\pi^*$ permise sînt foarte intense.

Coloranții azometinici pot fi considerați ca săruri (formate din fixarea unui proton, deci ca acizi conjugați) sau ca derivați alchilați total (săruri cuaternare) ai unor amidine sau ai unor vinilogi de amidine („anhidrobaze"):

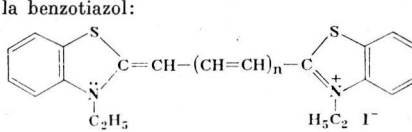
$$R_2N{-}CH{=}NR$$

$$R_2N{-}CH{=}CH{-}CH{=}NR$$

$$R_2N{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}NR$$

Bazicitatea mare a acestor compuși, adică tendința de a fixa un ion H^+ sau R^+ spre a trece în ionii formulați mai sus, se datorește stabilității mult mai mari a ionilor în raport cu anhidrobazele. Ionii au structură simetrică, făcînd posibilă conjugarea izovalentă (v. bazicitatea mare a amidinelor și a guanidinei, vol. I).

Coloranții cianinici derivă din coloranții azometinici prin înlocuirea grupelor alchil de la atomii de azot marginali cu inele heterociclice. Importanță practică au coloranții cianinici din clasa chinolinei (v. acolo). Un alt tip derivă de la benzotiazol:



În figura 40 sînt reprezentate spectrele de absorbție ale seriei de coloranți cianinici cu formula de mai sus, în care termenii diferă prin lungimea catenei azometinice ($n = 0, 1, 2$ și 3). După cum se vede, lungirea catenei azometinice cu o grupă $-CH{=}CH-$ produce o deplasare batocromă a benzii de absorbție cu aproximativ 100 mμ și este însoțită de o creștere considerabilă a intensității absorbției.

În această clasă de coloranți, lungimea de undă a maximului benzii de absorbție este aproximativ proporțională cu numărul (n) al dublelor legături (serie neconvergentă):

$$\lambda_{max} = k'n + k''$$

În clasa polienelor simple, lungimea de undă crește mult mai încet cu numărul dublelor legături (v. p. 538); n din formula de mai sus este înlocuit prin $\sqrt{n}$ (serie convergentă).

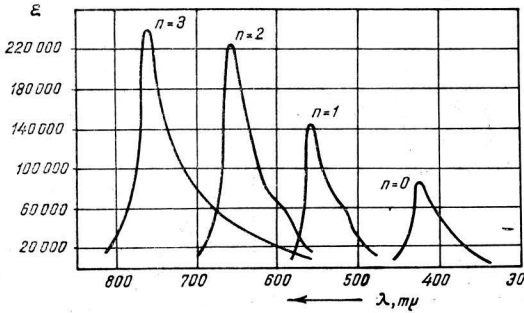
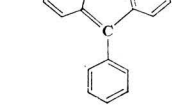


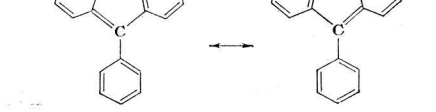
Fig. 40. Spectrele de absorbție ale seriei de coloranți cianinici cu inele benzotiazolice.

2. *Coloranți trifenilmetanici bazici. a.* Spectrul ionului de *dimetil-fucsonimoniu* prezintă o bandă de intensitate slabă în albastru; compusul este de aceea galben. Sistemul cromofor al acestui ion este limitat la inelul chinonic, cu o contribuție conjugativă slabă din partea celor două grupe fenil. Introducerea unei a doua grupe dimetilamino la una din grupele fenil duce la un colorant, *verdele malachit*. Prin aceasta se produce o imensă deplasare a benzii de absorbție celei mai avansate, până în roșu, și o creștere considerabilă a intensității absorbției (R = CH_3):



Ion de dimetil-fucsonimoniu

λ_{max} 480 mμ; ε_{max} 16 000



Verde malachit

λ_{max} 623 mμ; ε_{max} cca. 45 000

λ_{max} 430 mμ; ε_{max} 13 000

În ionul verdelui malachit devine posibilă o conjugare de același tip ca în azometine. Sistemul cromofor al acestui ion cuprinde tot sistemul de legături π conjugate dintre cei doi atomi de azot și se deosebește deci de acela al ionului de dimetil-fucsonimoniu nu numai prin extinderea sa, dar și prin faptul că perechea de electroni neparticipanți nu este localizată la unul din atomii de azot, ci repartizată uniform între ambii.

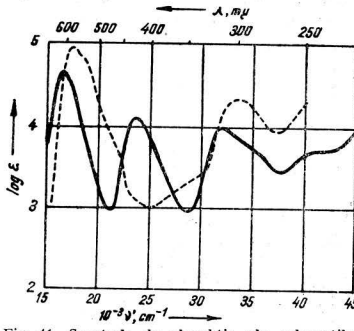
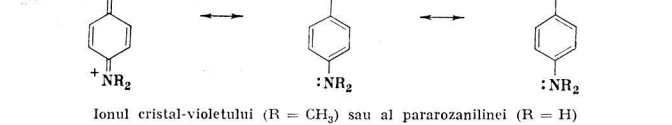


Fig. 41. Spectrele de absorbție ale coloranților verde malachit (—) și cristal violet (---).

b. Introducerea unei grupe dimetilamino la cea de-a treia grupă fenil din verdele malachit duce, după cum se știe, la colorantul *cristal-violet*. Contrar așteptărilor, culoarea acestui compus este mai deschisă decît aceea a verdelui malachit (λ_{max} 590 mμ). Afară de aceasta, în locul celor două benzi din regiunea vizibilă a spectrului verdelui malachit, apare în spectrul cristal-violetului o singură bandă, însă de intensitate sensibil mai mare (ε_{max} circa 100 000) (rezultată din contopirea celor două benzi ale verdelui malachit) (fig. 41).

Deosebiri de același tip ca acelea dintre spectrele verdelui malachit și cel al cristal-violetului se observă și între spectrele coloranților violetul lui Doebner și pararozanilina.

Deplasarea hipsocromă produsă de introducerea celei de-a treia grupe auxocrome se datorește unui efect de simetrie. Repartiția electronilor π în ionul cristal-violetului este redată prin trei structuri limită echivalente (la fel și în ionul pararozanilinei):



Ionul cristal-violetului (R = CH_3) sau al pararozanilinei (R = H)

Din cauza structurii sale simetrice, starea fundamentală a ionului de cristal-violet este stabilizată în comparație cu aceea a ionului de verde malachit (nivelul de energie al stării fundamentale este mai scăzut). Din aceeași cauză, cele două tranziții electronice care dau naștere celor două benzi din spectrul verdelui malachit au acum energii egale (sînt degenerate); de aceea,

cele două benzi se suprapun (iar intensitatea crește). Nivelul energetic al stărilor excitate care corespund acestor tranziții nu este însă decît prea puțin micșorat față de acela al benzii avansate din spectrul verdelui malachit. De aceea energia tranziției electronice a benzii celei mai avansate este mai mare la cristal-violet decît la verdele malachit (fig. 42).

c. Acțiunea grupelor auxocrome (grupe cu efect $+E$). Dacă se acidulează cu HCl o soluție apoasă de cristal-violet, culoarea virează în verde; una din grupele dimetilamino este scoasă din funcțiune prin formare de sare și apare culoarea verdelui malachit. Adăugarea de mai mult acid blochează și al doilea auxocrom și culoarea virează la galben, care este culoarea ionului de dimetilfucsonimoniu.

Prin înlocuirea uneia din cele trei grupe dimetilamino ale cristal-violetului cu o altă grupă auxocromă, de exemplu cu CH_3O, culoarea se închide trecînd în verde, iar spectrul conține două benzi distincte în vizibil, întocmai ca spectrul verdelui malachit. Prin această înlocuire dispare efectul de simetrie menționat la cristal-violet.

S-a cercetat calitativ influența asupra culorii a diferitelor grupe auxocrome (introduse cîte trei în pozițiile *para* ale unui ion trifenilmetil). Culoarea variază în ordinea următoare, în concordanță cu efectul $+E$ din ce în ce mai puternic al substituenților:

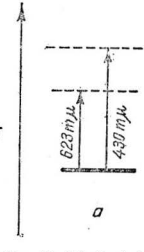


Fig. 42. Niveluri de energie ale stării fundamentale și ale stărilor excitate în: *a.* verde malachit; *b.* cristal-violet.

—OH	—OCH_3	—NH_2	—$N(CH_3)_2$	—NHC_6H_5
galben (Aurină)	portocaliu (Metilaurină)	roșu-carmin (Pararozanilină)	violet (Cristal-violet)	albastru (Albastru de anilină)

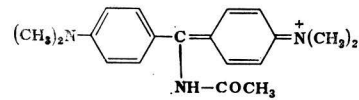
Auxocromii nu influențează numai culoarea, ci și stabilitatea ionilor. Astfel în timp ce carbocationul trifenilmetil (de ex. sub formă de sulfat, v. vol. I) reacționează imediat cu apa dînd trifenilcarbinol:

$$(C_6H_5)_3C^+ + 2\,H_2O \longrightarrow (C_6H_5)_3C{-}OH + H_3O^+$$

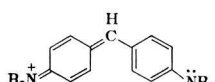
ionii analogi cu una, două, respectiv trei grupe CH_3O în pozițiile *para* se hidrolizează din ce în ce mai greu. Coloranții mai puternic bazici, cum sînt verdele malachit și cristal-violetul, sînt stabili în soluție apoasă și nu dau naștere bazei carbinolice decît cu ionul HO^-, mai nucleofil decît apa. În sfîrșit, coloranții și mai bazici, cum este de exemplu esterul metilic al rodaminei B (v. acolo), nu formează nici cu hidroxizii alcalini baze carbinolice covalente, ci dau (cu Ag_2O) baze de imoniu colorate (v. p. 506), cu grupe HO^- ionizate.

Efectul acesta de stabilizare a ionului colorat (sau altfel spus: pozitivarea ionului) se datorește măririi densității de electroni din sistemul conjugat prin efectul electronic $+E$ al grupei auxocrome.

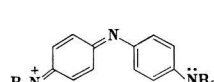
3. *Coloranți difenilmetanici.* Albastrul lui Michler (p. 504) conține un sistem cromofor analog aceluia din verdele malachit (H în loc de C_6H_5 la atomul de carbon central); culoarea este puțin mai deschisă (λ_{max} 603 mμ). Cu atît mai surprinzător este faptul că ionul de auramină (v. formula p. 505) este galben. În acest ion, grupa $=NH_2^+$ la atomul central întrerupe conjugarea și împiedică formarea sistemului conjugat extins azometinic (v. sisteme cu conjugare încrucișată la p. 539). Dacă însă această grupă este blocată prin acilare (formarea unei amide stabilizată prin conjugare internă), devine posibilă o conjugare extinsă între auxocromii marginali; auramina acetilată este albastră:



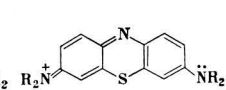
4. *Sisteme cu un heteroatom în locul unei grupe* CH *în sistemul cromofor. Influența ciclizării.* Comparația albastrului lui Michler cu verdele lui Bindschedler arată că înlocuirea unei grupe CH cu N produce o închidere considerabilă a culorii. Atomul N, mai electronegativ decît atomul C, stabilizează starea excitată, ceea ce are drept urmare o micșorare a energiei de tranziție.



Albastrul lui Michler (λ_{max} 603 mμ)



Verdele lui Bindschedler (λ_{max} 725 mμ)



Albastru-metilen (λ_{max} 665 mμ)

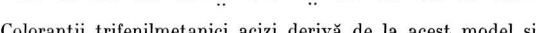
Închiderea unui ciclu, cum este cazul la trecerea de la verdele lui Bindschedler la albastrul-metilen produce dimpotrivă o deschidere a culorii. Prin închiderea ciclului median, cu caracter aromatic, stabilitatea sistemului electronic absorbant este mărită (se stabilizează starea fundamentală) și este deci necesară o energie de tranziție mai mare (v. structurile limită ale coloranților de acest tip, p. 494). Se cunosc și alte exemple de deschidere a culorii la ciclizare.

Coloranți cu cromofor anionic. 1. Analog azometinelor, al căror sistem cromofor cationic este compus dintr-un număr impar de grupe CH între doi atomi de azot marginali, pot exista compuși cu un sistem cromofor anionic alcătuit dintr-un număr impar de grupe CH între doi atomi de oxigen. Un asemenea compus se formează de exemplu din aldehida glutaconică (v. „Piridina").

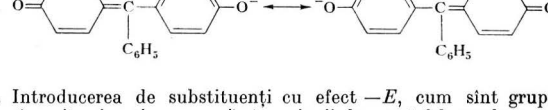
$$O=CH—CH=CH—CH=CH—OH$$

Aldehidă glutaconică

Aldehida glutaconică dă cu NaOH o sare galbenă. Ionul acestei sări este cel mai bine reprezentat prin două structuri limită echivalente, cu sarcina repartizată uniform între atomii marginali ai sistemului (conjugare izovalentă):

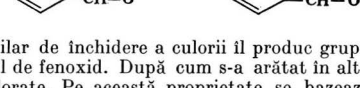


2. Coloranții trifenilmetanici acizi derivă de la acest model simplu, în același mod în care derivă, de la azometine, coloranții bazici cu cromofor cationic. Astfel culoarea închisă și intensă a ionilor benzaurinei sau fenolftaleinei se datorește unor sisteme cromofore extinse, de felul:



3. Introducerea de substituenți cu efect $-E$, cum sînt grupele NO_2, CO etc. (numite și *antiauxocromi*), în anionii de acest fel, produce o *închidere a culorii* (în timp ce aceste grupe produc, în coloranții cationici, o deschidere a culorii).

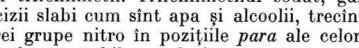
Astfel ionul de fenoxid absoarbe numai în ultraviolet; prin introducerea unei grupe CHO în poziția *orto*, de exemplu în sarea de sodiu a aldehidei salicilice, apare culoarea galbenă (aldehida salicilică liberă este incoloră).



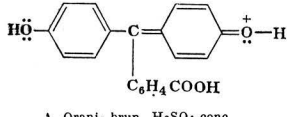
Un efect similar de închidere a culorii îl produc grupele nitro, cînd sînt introduse în ionul de fenoxid. După cum s-a arătat în alt loc, sărurile nitrofenolilor sînt colorate. Pe această proprietate se bazează utilizarea nitrofenolilor ca indicatori și a unor polinitro-fenoli și polinitro-amine aromatice drept coloranți.

Așadar, spre deosebire de grupele cu efect $+E$ (auxocromi) care stabilizează cationii, grupele cu efect $-E$ (antiauxocromi) stabilizează anionii. După cum se știe, nitro-fenolii sînt acizi mult mai tari decît fenolii nesubstituiți.

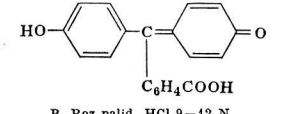
4. Un alt exemplu de stabilizare a unui anion prin antiauxocromi este acela al anionului trifenilmetil. Trifenilmetilul sodat, galben, este descompus imediat de acizii slabi cum sînt apa și alcoolii, trecînd în trifenilmetan. Introducerea a trei grupe nitro în pozițiile *para* ale celor trei inele duce la un anion intens colorat, stabil în soluție apoasă:



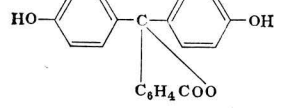
5. În soluții foarte puternic acide sau bazice, dincolo de limitele obișnuite ale scării de *pH*, un colorant „acid" poate deveni bazic, și invers. De aceea culoarea coloranților cu cromofor ionic variază considerabil și caracteristic cu aciditatea mediului (efecte de indicatori). Se redau aici modificările de culoare și structură pe care le suferă fenolftaleina, în soluții de diferite acidități (G. Schwarzenbach, 1937):



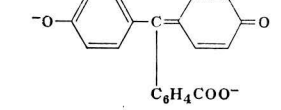
A. Oranj- brun, H_2SO_4 conc. (cation)



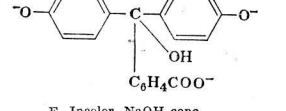
B. Roz palid, HCl 9—12 N (chinonă, neionizată; ester metilic cunoscut, v. p. 513)



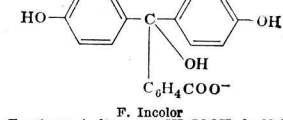
C. Incolor *pH* 1—8 (lactonă)



D. Roșu-violet intens *pH* 8—12 (anion bibazic; anionul monobazic, cu HO fenolic și COO^-, probabil nu poate exista)



E. Incolor, NaOH conc. (anion tribazic al carbinolului)

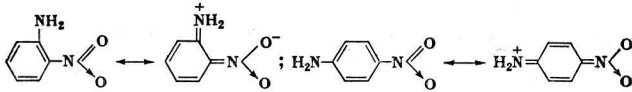


F. Incolor din E prin neutralizare cu CH_3COOH, la 0° (anion monobazic al carbinolului) trece în lactona C la încălzire slabă

După cum se vede, formele colorate intens A și D au sisteme cromofore simetrice, cu sarcina egal repartizată între atomii marginali. Forma B este colorată slab, fiind o chinonă neionizată (de tipul bazei lui Homolka). În mediu neutru se formează ușor lactona, iar în mediu puternic bazic forma carbinolică, ambele incolore prin întreruperea conjugării sistemului cromofor.

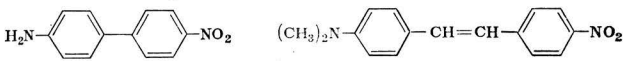
Coloranți cu cromofor neionic (amfionic). Doi substituenți cu efect electronic opus ($+E$ și $-E$), separați într-un sistem polienic sau aromatic printr-un *număr par* de grupe C=C, produc deplasări de electroni π ce se manifestă printr-o închidere și o intensificare considerabilă ale culorii și printr-o creștere mare a momentului electric al moleculei. Aceste deplasări de electroni favorizează structuri cu sarcini despărțite (amfioni), molecula rămînînd, în ansamblu, neutră.

1. Un exemplu simplu este acela al *orto*- și *para*-nitro-anilinelor, prima absorbind în vizibil (culoare galbenă):



λ_{max} 410 mμ; ε_{max} 5 000 λ_{max} 381 mμ; ε_{max} 13 500

Lungirea sistemului polienic sau aromatic între auxocrom și antiauxocrom produce și în acest caz o intensificare a culorii, după cum se poate vedea din următoarele exemple:



roșu roșu închis

Este de remarcat că derivații bifenilului și ai stilbenului cu doi substituenți de același fel (două grupe amino sau nitro) în pozițiile *para* sînt incolori sau slab gălbui.

2. În această categorie se încadrează coloranții azoici, de mare însemnătate practică. *Azobenzenul* prezintă, în vizibil, o bandă de intensitate mică (datorită unei tranziții interzise $n \rightarrow \pi^*$). A doua bandă, intensă (tranziție $\pi \rightarrow \pi^*$ permisă), este situată la o lungime de undă mai mică (320 mμ). Prin introducerea de substituenți în molecula azobenzenului culoarea se închide, ceea ce se poate frumos urmări în spectru (fig. 43). Grupa nitro deplasează slab, batocrom, ambele benzi; absorbția în vizibil a *p*-nitroazobenzenului se datorește benzii slabe provocate de tranziția $n \rightarrow \pi^*$, la fel ca la azobenzen. Grupa HO în *p*-hidroxiazobenzen produce o deplasare relativ mare a benzii de intensitate mare, și o deplasare mică a benzii slabe; aceasta apare numai ca un „umăr" al benzii principale. Grupa NH_2, cu efect $+E$ mai puternic decît grupa HO, determină în *p*-aminoazobenzen o deplasare mai pronunțată a benzii principale, pînă în vizibil, banda de intensitate mică fiind aici complet acoperită.

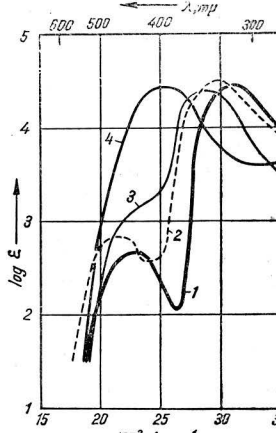
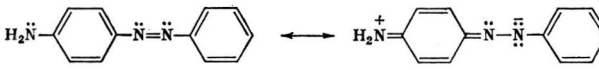
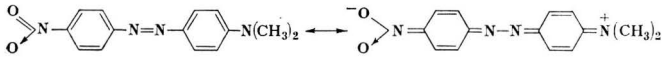


Fig. 43. Spectrele de absorbție ale azobenzenului și ale unor derivați substituiți ai săi: 1. azobenzen; 2. *p*-nitroazobenzen; 3. *p*-hidroxiazobenzen; 4. *p*-aminoazobenzen.

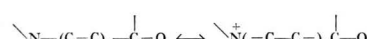
Acțiunea substituenților în azobenzen se datorește unei conjugări cu grupa azo, prin intermediul nucleului benzenic:



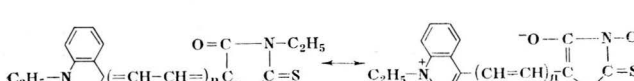
Cînd azobenzenul conține un singur substituent, ca mai sus, structura amfionică nu contribuie decît puțin. Introducerea unui al doilea substituent, cu efect electronic opus, la celălalt nucleu benzenic, favorizează mult structura amfionică, după cum se poate vedea la *p*-nitro-*p'*-dimetilamino-azobenzen, care este roșu în dizolvanți polari (v. mai departe):



3. *Merocianinele* sînt coloranți neionici, putîndu-se deosebi mult între ei în privința grupelor marginale, dar care conțin toți un sistem cromofor de forma:

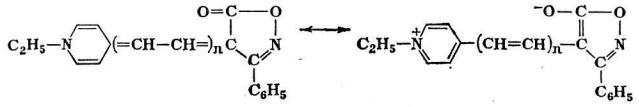


Aceste formule corespund, după cum se vede, unor amide vinilogе (amide în care grupele CO și NR_2 sînt separate prin grupe C=C). Stabilitatea formelor amfionice, în asemenea sisteme, este determinată de cunoscutul efect de conjugare, puternic, al amidelor (vol. I) (L. G. Brooker; A. I. Kiprianov, 1951). Stabilitatea celor două structuri depinde de bazicitatea, respectiv aciditatea grupelor marginale. Cînd acestea sînt perfect echilibrate, cele două structuri limită contribuie în proporție egală sau aproape egală. Un asemenea caz se întîlnește la merocianinele cu o grupă chinolinică la marginea bazică și o grupă de 3-etilrodanină la marginea acidă (n = 1, 2, 3...):



La asemenea merocianine, banda de absorbție se deplasează spre roșu, cu circa 100 mμ, atunci cînd catena polienică crește cu o unitate CH=CH (ca la cianine). Absorbția poate chiar ajunge dincolo de vizibil, pînă în infraroșul apropiat, la vinilogii cu catene lungi.

Dacă echilibrarea grupelor marginale acide și bazice nu este perfectă, predomină forma amfionică (în starea fundamentală). Un asemenea caz a fost întîlnit la merocianina cu o grupă piridinică la marginea bazică și o grupă 3-fenilizoxazolonică la marginea acidă:



La merocianinele de acest tip au fost măsurate momente electrice enorme ($\mu = 15-30$ D), cele mai mari întîlnite pînă acum la compuși organici neionici (distanța dintre centrele sarcinilor pozitive și negative fiind excesiv de mare).

4. *Solvatocromia coloranților cu cromofor amfionic.* Coloranții cu cromofor amfionic nu își schimbă culoarea, ca cei cu cromofor ionic, la variația aciditații mediului. În schimb au loc modificări profunde ale culorii la varierea polarității sau mai corect a puterii de solvatare a mediului (solvatocromie).

Culoarea nitro-dimetilamino-azobenzenului, formulat mai sus, variază cu natura dizolvantului, de la gălbui la roșu:

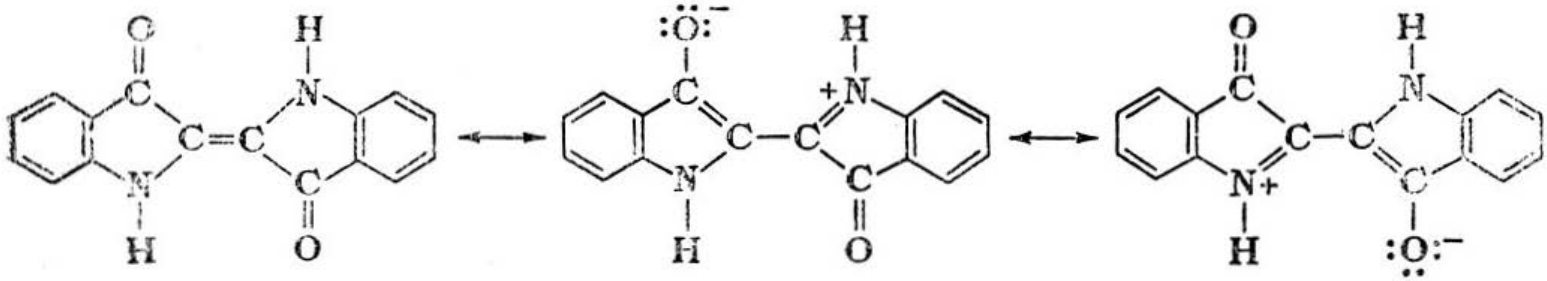
Dizolvant:	Benzină	C_6H_6	CH_3OH	C_6H_5CN	$HCONH_2$
λ_{max} mμ:	442	467	475	485	505
Const. dielectr.:	circa 2	2,2	31	26,5	84

După cum se vede, culoarea este cu atît mai închisă cu cît dizolvantul este mai polar (solvatocromie pozitivă). După cele spuse înainte, starea excitată la asemenea sisteme polienice este mai polară decît starea fundamentală. Cum solvatarea stabilizează mai mult structurile polare decît pe cele nepolare, solvatarea stabilizează mai mult starea excitată decît pe cea fundamentală. În consecință, energia tranziției electronice este deci mai mică în dizolvanții polari decît în cei nepolari.

La coloranții merocianinici neechilibrați, cum este colorantul cu inel fenilizoxazolonic menționat mai sus, situația este tocmai inversă: culoarea este mai închisă într-un dizolvant cu polaritate mică, cum este piridina (λ_{max} 710 mμ; pentru n = 3) și mai deschisă în apă (λ_{max} 487,5 mμ) (solvatocromie negativă), maximul benzii de absorbție trecînd printr-o serie de valori intermediare în amestecurile de piridină cu apă. De aici rezultă că în acești compuși domină structura amfionică în starea fundamentală, formele excitate fiind (probabil) mai puțin polare. În cazul acesta starea fundamentală este mai stabilizată prin solvatare decît cea excitată, ceea ce mărește energia tranziției. Remarcabilă este imensa deplasare a benzii de absorbție, de peste 200 mμ, produsă de schimbarea dizolvantului. Aceasta se explică prin apariția unor forțe dipol-dipol neobișnuit de mari între moleculele colorantului și ale dizolvantului, datorite momentului electric excepțional de mare al acestor compuși.

La coloranții merocianinici aproximativ echilibrați se observă, la trecerea de la dizolvanți nepolari la dizolvanți din ce în ce mai polari, întîi o solvatocromie pozitivă apoi una negativă. Lungimea de undă și intensitatea maximă sînt atinse (după Brooker, 1955) în punctul cînd structura amfionică și cea nepolară, în interacțiunea lor cu dizolvantul, posedă energii egale („punct izoenergetic"). După Hünig (1965) deplasările maximelor benzilor de absorbție se datoresc formării unor legături de hidrogen și variației indicelui de refracție al diferitelor amestecuri de dizolvanți.

5. Din clasa merocianinelor fac parte importanți coloranți de cadă, printre care se numără *indigoul* și *indantrenul*. Aceștia posedă un dublu sistem merocianinic, formulat aici pentru indigo:



Indigoul prezintă solvatocromie pozitivă (tabela 28), ceea ce dovedește că starea fundamentală este mai nepolară decît starea excitată. În stare de vapori, în care moleculele sînt cel mai puțin influențate de mediu, culoarea este roșie. În stare solidă culoarea este cea mai închisă, căci moleculele vecine din rețea joacă același rol ca un dizolvant foarte polar.

Tabela 28

Absorbția indigoului în diferiți dizolvanți

Dizolvant	Constantă dielectrică la 20°	Ultima bandă de absorbție λ_{max} mμ
Solid	—	678
Anilină	7,3	630
Acid acetic	6,4	616
Cloroform	5,0	605
Xilen	2,4	591
Vapori la 320°	(1)	546

PARTEA V

COMBINAȚII HETEROCICLICE CU CARACTER AROMATIC

În capitolele precedente au fost descrise numeroase combinații conținînd un heteroatom, și chiar mai mulți, într-un ciclu. Vom aminti eterii ciclici ai glicolilor, cum sînt oxidul de etilenă și dioxanul, anhidridele și imidele ciclice ale acizilor dicarboxilici, aminele secundare ciclice, lactonele, monozaharidele etc.

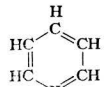
Heteroatomii mai frecvent întîlniți sînt oxigenul și azotul, dar se cunosc cicluri conținînd și alte elemente, de ex. sulf, seleniu, fosfor, arsen, siliciu și unele metale, dintre cele care se leagă de carbon prin covalențe.

Compușii heterociclici de tipul menționat nu se deosebesc în mod esențial, în ce privește comportarea chimică, de compușii aciclici cu structură analoagă. Ca și în clasa cicloalcanilor, se cunosc în număr mai mare și sînt mai stabili compușii heterociclici cu inele de cinci și de șase atomi, ceea ce se datorește faptului că unghiurile de valență ale heteroatomilor menționați nu diferă mult de unghiul de valență al carbonului. Eterii ciclici se aseamănă, în comportarea lor chimică, cu eterii aciclici, la fel anhidridele și imidele, iar lactonele prezintă analogie cu esterii. Din această cauză, este justificată tratarea compușilor heterociclici de acest tip împreună cu compușii aciclici, cu structură și comportare similară.

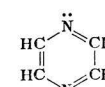
Există însă o altă categorie de combinații heterociclice, mai sărace în hidrogen, care se deosebesc mult prin proprietățile lor de toate celelalte combinații ciclice și aciclice și care se aseamănă mai degrabă, prin stabilitatea și reacțiile lor, cu benzenul și derivații săi. Acești *compuși heterociclici cu caracter aromatic* au o comportare chimică atît de caracteristică încît tratarea lor separată este neapărat necesară. Numeroși reprezentanți ai acestei clase sînt produși naturali sau sintetici de cea mai mare importanță practică.

Principalele tipuri de combinații heterociclice aromatice. Principalii heteroatomi care se întîlnesc în combinațiile heterociclice cu caracter aromatic sînt azotul, oxigenul și sulful.

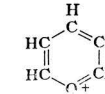
Compușii heterociclici cu caracter aromatic au inele de șase atomi sau de cinci atomi. În cele dintîi, un heteroatom sau mai mulți înlocuiesc grupe CH din molecula benzenului, de exemplu:



Piridină



Pirazină



Sare de piriliu

Neașteptat este faptul că și unele combinații heterociclice cu inele de cinci atomi de carbon pot de asemenea avea caracter aromatic, uneori foarte pronunțat:

Furan

Tiofen

Pirol

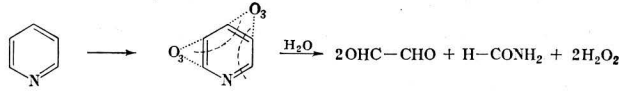
Imidazol

1,3,4-Triazol

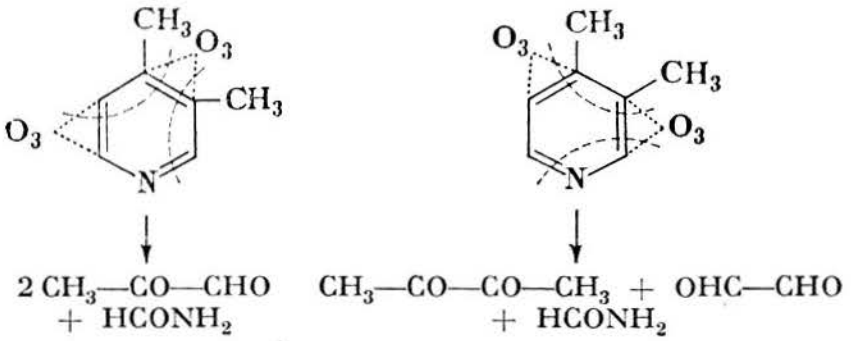
Heterocicli cu inele de șase atomi. La înlocuirea unei grupe sau mai multor grupe CH, din inelul benzenic, prin atomi N nu dispare caracterul aromatic al acestuia. Ca și în cazul benzenului, caracterul aromatic al piridinei, pirazinei etc. este determinat de delocalizarea a șase electroni π, cîte unul de la fiecare atom al ciclului, în orbitali moleculari extinși (sextet aromatic). Energia de conjugare a piridinei este de același ordin de mărime ca a benzenului (datele din literatură variază între 28 și 43 kcal/mol).

Inelul piridinei are structură plană. Distanțele interatomice C—C din piridină sînt egale între ele și practic egale cu distanțele C—C din inelul benzenic; distanțele C—N sînt și ele intermediare între lungimea legăturii C—N simple (1,47 Å) și cea a legăturii duble C=N (1,27 Å).

Piridina dă cu ozonul, la temperatură joasă, o diozonidă care, descompusă cu apă, dă două molecule de glioxal și o moleculă de formamidă:



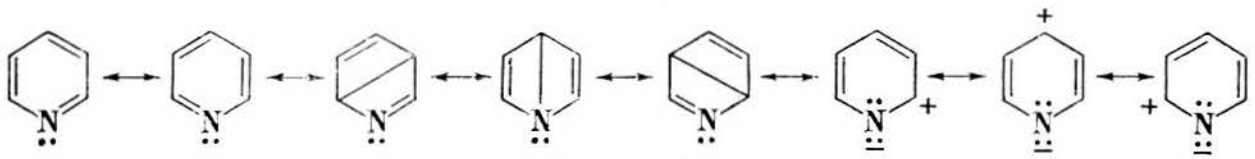
Prin ozonizarea similară a 3,4-dimetilpiridinei se obține un amestec de glioxal, metilglioxal și diacetil, în proporția cerută de următoarea schemă (Wibaut, 1947):



Aceasta dovedește că probabilitatea de a reacționa cu ozonul este aceeași pentru oricare din legăturile C—C din nucleul piridinei (întocmai ca în benzen și în *o*-xilen; v. vol. I).

Asemănarea structurală cu benzenul explică caracterul aromatic general al piridinei. Comportarea chimică a piridinei diferă însă în unele privințe de cea a benzenului, datorită proprietăților specifice ale atomului de azot. Azotul este mai electronegativ, adică mai atrăgător de electroni, decît carbonul. De aceea densitatea de electroni la atomul de azot al inelului piridinic este mai mare decît la atomii de carbon. Aceasta determină o repartiție neuniformă a electronilor în moleculă, care se manifestă printr-un moment electric relativ mare, de 2,2 D.

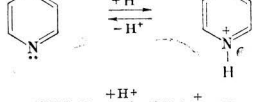
Repartiția electronilor în molecula piridinei poate fi reprezentată prin opt structuri limită: două structuri Kekulé (Ia și b), trei structuri Dewar (IIa, b și c) și trei structuri cu sarcini despărțite (IIIa, b și c):



Structurile cu sarcini despărțite, neglijabile la benzen în starea fundamentală, joacă un rol important la piridină. Datorită lor, densitatea de electroni este mărită la atomul de azot și micșorată la ceilalți atomi ai inelului, îndeosebi în pozițiile 2, 4 și 6. Această repartiție a electronilor redă bine comportarea chimică a piridinei, în special inerția față de reactanții electrofili (care atacă pozițiile bogate în electroni din molecule) și reactivitatea mare față de reactanții nucleofili (care atacă pozițiile sărace în electroni) (v. mai departe comportarea chimică a piridinei).

Potrivit teoriei orbitalilor moleculari, fiecare atom din ciclu, inclusiv atomul de azot, este hibridizat sp^2. Fiecare atom din ciclu posedă deci un orbital p, perpendicular pe planul inelului și ocupat de un singur electron. Acești șase orbitali atomici p se contopesc în șase orbitali moleculari extinși, analogi celor cunoscuți ai benzenului, dintre care cei trei de energie mai joasă sînt ocupați fiecare de cîte doi electroni, iar cei trei de energie înaltă sînt neocupați (vol. I).

Bazicitatea piridinei. Atomul de azot al piridinei posedă o pereche de electroni neparticipanți; piridina este deci o bază. Densitatea de electroni fiind mărită la atomul de azot al piridinei, după cum s-a arătat mai sus, ar fi de așteptat ca acest compus să fie o bază tare. Experiența arată dimpotrivă că piridina este o bază foarte slabă, de 10^4 ori mai slabă decît o amină terțiară alifatică, de ex. decît trimetilamina:



$K_b = 2{,}3 \cdot 10^{-9}$

$$(CH_3)_3N: \underset{-H^+}{\overset{+H^+}{\rightleftharpoons}} (CH_3)_3\overset{+}{N}—H \qquad K_b = 5{,}5 \cdot 10^{-5}$$

Bazicitatea scăzută a piridinei se datorește hibridizării de tip sp^2 a atomului de azot, în contrast cu hibridizarea sp^3 a azotului în aminele alifatice.

Atomul de azot hibridizat sp^2 din piridină dezvoltă trei orbitali cu orientare plan-trigonală, întocmai ca atomul de carbon al grupei CH din benzen. Prin doi din acești orbitali hibrizi atomul de azot formează legături σ cu atomii de carbon vecini ai ciclului, iar al treilea orbital, coplanar cu ceilalți doi, este ocupat de perechea de electroni neparticipanți. Se știe că orbitalii s au un nivel de energie mai scăzut, sînt mai stabili, decît orbitalii p. Orbitalii sp^2 ai atomului de azot din piridină au un conținut de 1/3 s așa că electronii neparticipanți din acest orbital sînt atrași mai tare de nucleul atomic decît electronii neparticipanți din azotul hibridizat sp^3, cu un conținut de numai 1/4 s, ai atomului de azot din trimetilamină. Electronii neparticipanți ai piridinei sînt deci mai puțin disponibili pentru a lega un proton decît electronii neparticipanți din trimetilamină; piridina este, în consecință, o bază mai slabă decît această amină.

Electronii neparticipanți din grupa nitril, —C≡N:, ocupă un orbital sp (cu o proporție de 1/2 orbital s) și de aceea sînt atrași și mai tare de nucleul atomului de azot. În consecință nitrilii practic nu sînt bazici.

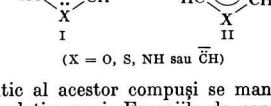
O situație similară se întîlnește la carbanioni a căror bazicitate, dependentă de hibridizarea atomului de carbon care poartă sarcina, crește în ordinea $sp < sp^2 < sp^3$; stabilitatea carbanionilor crește, evident, în sens invers (v. vol. I).

Sărurile de piriliu. Sărurile de piriliu (v. formula p. 560) au o structură analoagă piridinei, atomul de azot al acesteia fiind înlocuit cu un atom de oxigen. Cum atomul de oxigen are o sarcină nucleară mai mare cu o unitate decît atomul de azot, pentru realizarea sextetului aromatic este necesar să se elimine un electron. De aceea compușii de acest tip au o sarcină pozitivă. Comportarea chimică a ionilor de piriliu este aromatică, iar reactivitatea față de reactanții nucleofili este mai pronunțată decît la piridină (v. „Săruri de piriliu").

Heterocicli cu inele de cinci atomi. S-a arătat mai sus că heterociclii cu șase atomi pot fi derivați formal de la benzen, prin înlocuirea unei grupe CH cu un heteroatom capabil de a furniza *un electron* π pentru realizarea sextetului aromatic. Astfel prin înlocuirea unei grupe =CH— din benzen cu =N— se formează piridina, prin înlocuirea aceleiași grupe cu $=\overset{+}{O}—$ se formează un ion de piriliu. În mod similar ne putem imagina heterociclii cu cinci atomi formați prin înlocuirea unei grupe —CH=CH— a benzenului

printr-un heteroatom capabil de a furniza *doi electroni* π. Prin înlocuirea grupei —CH=CH— din benzen cu —O—, —S— sau —NH—, iau naştere furanul, tiofenul sau pirolul; o înlocuire similară prin grupa —$\overline{\text{C}}$H— duce la ionul de ciclopentadienil (formula I).

Sextetul aromatic al acestor compuşi ia fiinţă prin contopirea a doi electroni neparticipanţi ai heteroatomului cu cei patru electroni π ai grupelor CH din ciclu (formula I), formînd orbitali extinşi pe toţi atomii din ciclu. Situaţia aceasta este redată de formula II:

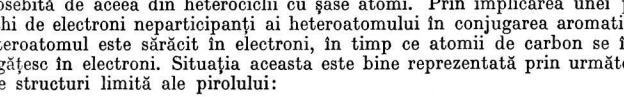


I II

(X = O, S, NH sau $\overline{\text{C}}$H)

Caracterul aromatic al acestor compuşi se manifestă, între altele, prin energii de conjugare relativ mari. Energiile de conjugare, determinate din căldurile de ardere, sînt: 22 kcal/mol la furan; 24 kcal/mol la pirol şi 28 kcal/mol la tiofen. În concordanţă cu aceste valori, comportarea chimică a tiofenului este cea mai aromatică (adică mai apropiată de a benzenului), iar a furanului cea mai puţin aromatică (adică mai asemănătoare cu a compuşilor nesaturaţi).

Repartiţia electronilor în heterociclii cu cicluri de cinci atomi este mult deosebită de aceea din heterociclii cu şase atomi. Prin implicarea unei perechi de electroni neparticipanţi ai heteroatomului în conjugarea aromatică, heteroatomul este sărăcit în electroni, în timp ce atomii de carbon se îmbogăţesc în electroni. Situaţia aceasta este bine reprezentată prin următoarele structuri limită ale pirolului:



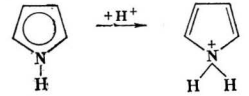
I IIa IIb IIIa IIIb

Ca şi în cazul heterociclilor de şase atomi, contribuie şi aici, într-o mare măsură, structurile limită cu sarcini despărţite. Dar, spre deosebire de primii, la heterociclii de cinci atomi heteroatomul are o sarcină parţială pozitivă, iar atomii de carbon ai ciclului au sarcini parţiale negative. În consecinţă, momentul electric este orientat invers decît în heterociclii cu şase atomi de tipul piridinei, anume este orientat cu polul pozitiv la heteroatom. Această prevedere a teoriei a fost confirmată experimental (A. P. Terentiev, 1951).

În conformitate cu formularea de mai sus, heterociclii de tipul furanului, tiofenului şi pirolului sînt deosebit de sensibili faţă de reactanţii electrofili (mai reactivi decît benzenul în reacţii de substituţie electrofilă) şi sînt inerţi faţă de reactanţii nucleofili. În realitate nu se cunosc reacţii cu reactanţi nucleofili.

Atomii de carbon vecini cu heteroatomul (pozițiile α) sînt mai bogați în electroni, deci mai reactivi, decît atomii mai depărtați (pozițiile β) ceea ce explică orientarea preferențială către poziția α, observată în reacțiile de substituție electrofilă. (Predomină structurile limită de tipul II.)

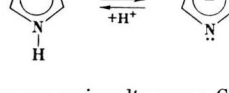
Bazicitatea și aciditatea pirolului. Formula I de mai sus a pirolului este aceea a unei amine secundare. Dacă repartiția electronilor în pirol ar corespunde formulei I înghețate, acest compus ar trebui să fie o bază tare. În realitate pirolul nu este decît foarte slab bazic ($K_b = 10^{-14}$) și el formează săruri (foarte nestabile) numai cu acizii tari (A. Treibs, 1957). Aceasta dovedește că perechea de electroni neparticipanți de la azot este implicată în conjugarea aromatică și deci nu este disponibilă pentru legarea unui proton, ceea ce se reprezintă prin formula simplă IV (corespunzînd structurilor I—III). Formarea unui cation (V) cere un consum de energie cel puțin egal cu energia de conjugare a nucleului.



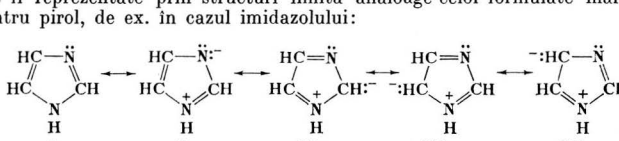
IV V

Nestabilitatea sărurilor pirolului cu acizii se datorește ușurinței cu care ele se polimerizează.

Prin implicarea perechii de electroni neparticipanți de la azot în conjugarea aromatică, conform formulelor II și III de mai sus, atomul de azot se pozitivează. În consecință el se desparte mai ușor de protonul său, formînd un anion (v. sărurile metalice ale pirolului, p. 584):



Azolii. Înlocuind una sau mai multe grupe CH din inelul pirolului, prin atomi N, se obțin diazoli (pirazol și imidazol), triazoli, tetrazolul și pentazolul (v. acolo). Înlocuind, în mod similar, grupe CH din furan sau tiofen cu atomi N se obțin oxazoli, respectiv tiazoli. Structurile acestor compuși pot fi reprezentate prin structuri limită analoage celor formulate mai sus pentru pirol, de ex. în cazul imidazolului:

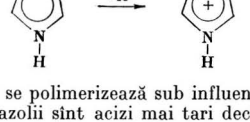


I II IIIa IIIb IIIc

Structurile de tipul II sînt stabilizate în raport cu celelalte structuri cu sarcini despărţite, datorită electronegativităţii atomului de azot, care favorizează acest atom ca sediu al unei sarcini negative. De aceea imidazolul este stabilizat, în raport cu pirolul, printr-o conjugare aromatică mai puternică. În triazoli şi tetrazol, care conţin doi, respectiv trei atomi de azot apţi de a accepta o sarcină negativă, stabilizarea aromatică este şi mai pronunţată. La tetrazol energia de conjugare, determinată din căldura de ardere, este de peste 50 kcal/mol.

Caracterul aromatic al azolilor se manifestă între altele prin extraordinara lor stabilitate faţă de agenţii oxidanţi. Stabilitatea termică descreşte însă în seria azolilor cu creşterea numărului de atomi de azot din ciclu, fiind cea mai mică la pentazol.

Azolii sînt baze incomparabil mai tari decît pirolul. Spre deosebire de pirol, azolii formează cu acizii cationi în care este conservată conjugarea aromatică:



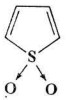
De aceea azolii nu se polimerizează sub influenţa acizilor tari, ca pirolul.

Pe de altă parte, azolii sînt acizi mai tari decît pirolul, căci o dată cu creşterea numărului de atomi de azot din ciclu cresc şi posibilităţile acceptării unei sarcini negative la unul din atomii de azot ai ciclului. În consecinţă, aciditatea azolilor creşte în ordinea: imidazol < triazoli < tetrazol. Tetrazolul este acid chiar în soluţie apoasă; constanta sa de aciditate este de acelaşi ordin de mărime ca a acizilor carboxilici alifatici ($K_a = 1{,}3 \times 10^{-5}$). (Despre *tautomeria azolilor* v. p. 640 şi 646.)

Influenţa heteroatomilor. Oxigenul este un element mai electronegativ decît azotul, cu alte cuvinte atomul de oxigen reţine mai puternic electronii săi decît atomul de azot. În consecinţă, în furan participarea perechii de electroni neparticipanţi ai heteroatomului, la conjugarea aromatică, este mai slabă decît în pirol; furanul are un caracter mai puţin aromatic, mai nesaturat decît pirolul. Această prevedere a teoriei este confirmată de numeroase fapte experimentale, după cum reiese din comportarea chimică a acestor compuşi (v. mai departe).

Caracterul aromatic deosebit de pronunţat al tiofenului se datoreşte, înainte de toate, electronegativităţii slabe a sulfului, mai redusă decît a oxigenului şi a azotului. Spre deosebire de oxigen şi azot, care folosesc în combinaţiile lor numai orbitali $2s$ şi $2p$, sulful se poate lega în unele din combinaţiile sale şi prin orbitali $3d$. Calculele mecanic-cuantice au arătat posibilitatea participării la conjugarea aromatică a tiofenului, în afara unor structuri limită analoage celor discutate mai sus la pirol, şi a unei structuri ca aceea formulată alăturat, cu un „decet de electroni" la atomul de sulf (H. C. Longuet-Higgins, 1949). Prin aceasta, conjugarea aromatică a inelului de tiofen este întărită.

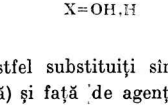
După cum se știe, tioeterii se oxidează ușor cu diferiți agenți oxidanți, spre a da sulfoxizi și sulfone (vol. I). La tiofen, o asemenea oxidare nu reușește din cauza impliciării electronilor neparticipanți ai sulfului în conjugarea aromatică. Tiofen-dioxidul cu structura alăturată a fost sintetizat pe cale indirectă, pornindu-se de la aductul butadienei cu bioxid de sulf (vol. I).



În acest compus caracterul aromatic este suprimat complet, prin implicarea electronilor neparticipanți ai sulfului în legături cu atomi de oxigen. De aceea tiofen-dioxidul este un compus nesaturat, ce dă reacții de adiție și sinteze dien (W. J. Bailey, 1954).

S-au putut sintetiza *selenofenul* (Mazza, Solazzo, 1927) și *telurofenul* (W. Mack, 1966), analogi ai tiofenului, având ca heteroatomi Se, respectiv Te; ambii prezintă caracter aromatic.

Se știe că sextetul aromatic poate apărea în hidrocarburi cu cicluri de cinci atomi (anioni), de șase atomi (neutre) și de șapte atomi (cationi) (v. vol. I). În seria heterociclică se cunosc, după cum s-a arătat, compuși aromatici cu cicluri de cinci și de șase atomi. Conform teoriei pot exista compuși heterociclici aromatici cu cicluri de șapte atomi numai dacă ciclul conține, în afară de trei duble legături formale, și un heteroatom deficient în electroni, cum ar fi borul (borepine). A fost sintetizat un compus de acest tip, cu formula alăturată (van Tamelen, 1960).



X=OH,H

Influența substituenților. Grupele atrăgătoare de electroni (cu efecte $-I$ și $-E$), de ex. COOH, CHO, COR, NO_2 etc., fixate pe inele heterociclice de cinci atomi, cum sînt furanul, pirolul etc., accentuează caracterul aromatic al acestora și stabilizează nucleele respective față de reactanții electrofili. Heterociclii astfel substituiți sînt mai puțin sensibili față de acizi (care îi polimerizează) și față de agenții oxidanți, de halogeni etc. Stabilizarea aceasta se datorește (întocmai ca la derivații corespunzători ai benzenului) micșorării densității de electroni la atomii de carbon ai ciclului.

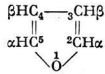
Dimpotrivă, heterociclii aromatici cu cicluri de șase atomi sînt stabilizați prin grupe donoare de electroni (cum sînt grupele alchil și aril). Influența aceasta se manifestă deosebit de clar la sărurile de piriliu.

Nomenclatură. Pozițiile, în compușii heterociclici, se notează cu cifre, începînd cu heteroatomul. În ciclurile cu mai mulți heteroatomi, numerotația începe cu unul din ei, în așa mod încît ceilalți să capete numerele cele mai mici posibile. Cînd heteroatomii nu sînt identici, se dă prioritate oxigenului, după care urmează sulful, apoi azotul.

În compușii monoheteroatomici, pozițiile substituenților se notează și prin litere grecești, pozițiile echivalente fiind marcate cu aceleași litere.

I. INELE DE CINCI ATOMI, MONOHETEROATOMICE

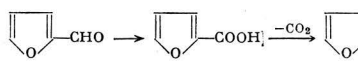
1. GRUPA FURANULUI



Furan

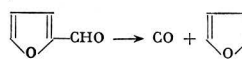
Furanul apare în cantități mici în fracțiunile volatile ale gudroanelor de la distilarea lemnului, împreună cu *α-metilfuranul (silvanul)*.

Metode de preparare. 1. Furanul se prepară prin decarboxilarea acidului piromucic (acid furoic), obținut din furfurol (v. mai departe). Decarboxilarea se efectuează prin distilare cu calce sodată sau cu o amină terțiară (chinolină) și o cantitate mică de cupru (la 220°):

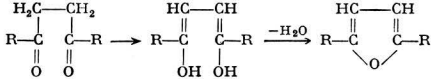


Furfurol Acid piromucic Furan

2. De asemenea se obține furan prin decarbonilarea furfurolului, la trecere, împreună cu vapori de apă, peste un catalizator de cromit de zinc, la 400° (Whitman, 1945):

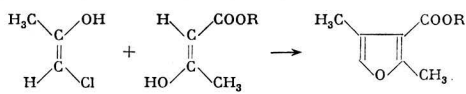


3. O metodă generală pentru sinteza inelului furanic constă în încălzirea 1,4-dicetonelor cu acizi, clorură de zinc sau pentoxid de fosfor (Paal, Knorr, 1884). Se formează derivați alchilați ai furanului:



Din acetonilacetonă se obține astfel 2,5-dimetilfuranul, iar din esterul diacetilsuccinic acidul 2,5-dimetil-3,4-furan-dicarboxilic. (Despre comportarea similară a unei 1,4-dialdehide, aldehida succinică, v. vol. I.)

4. Prin tratarea unei cetone α-halogenate cu un ester β-cetonic, în piridină, se obțin derivați de furan (Feist, 1902):



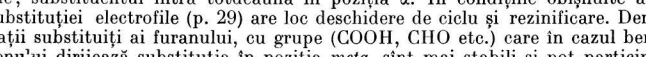
(v. și sinteza pirolului după Hantzsch, p. 584).

5. *Furfurolul*, cel mai ușor accesibil dintre derivații furanului, se obține în cantități industriale din materiale bogate în pentozani (tărițe, coceni, coji de semințe de floarea-soarelui și de ovăz), prin încălzire cu acid sulfuric diluat (Doebereiner, 1832), sau în industrie prin încălzire cu abur supraîncălzit (v. formularea reacției, p. 225). Furfurolul (de la latinescul furfur = = tărițe) a dat numele său întregii clase. Din furfurol se obțin numeroși derivați furanici.

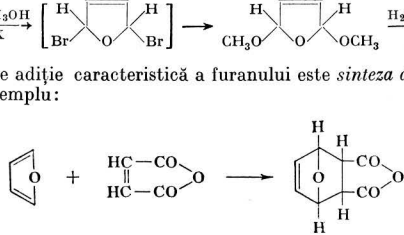
Proprietăți. Reacții. 1. *Furanul* este un lichid incolor, cu p.f. 31°, și miros slab de cloroform. În apă este insolubil, se amestecă însă cu toți dizolvanții organici. Bazele nu au nici o acțiune asupra furanului; poate fi încălzit cu sodiu metalic fără să sufere vreo transformare. Acizii îl polimerizează însă repede transformîndu-l într-o pulbere amorfă și colorată, nedefinită. Furanul și derivații lui colorează în verde o surcea de brad muiată în acid clorhidric (reacție a ligninei).

Furanul are un caracter chimic mai nesaturat decît tiofenul și pirolul și dă ușor reacții de adiție. În condiții blînde se pot realiza și substituții electrofile; substituentul intră totdeauna în poziția α. În condițiile obișnuite ale substituției electrofile (p. 29) are loc deschidere de ciclu și rezinificare. Derivații substituiți ai furanului, cu grupe (COOH, CHO etc.) care în cazul benzenului dirijează substituția în poziția *meta*, sînt mai stabili și pot participa la astfel de reacții.

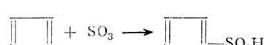
a. Furanul dă, ca și dienele, *reacții de adiție* 1,4. Produsul de adiție cu bromul, 2,5-dibrom-2,5-dihidrofuranul, nu poate fi izolat din cauza nestabilității sale. Dacă se efectuează adiția de brom în soluție de metanol, în prezență de acetat de potasiu, se obține 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuranul, a cărui hidroliză duce la aldehidă maleică (Clauson-Kaas, 1947):



O reacție de adiție caracteristică a furanului este *sinteza dien* cu filodiene reactive, de exemplu:

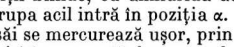


b. Se cunosc puține *reacții de substituție* ale furanului simplu. Prin tratare cu aductul SO_3-piridină (p. 691) se obține acid furan-sulfonic (Terentiev, 1947):



Alchilarea furanului prin metoda Friedel-Crafts și metode similare nu reușește, din cauza tendinței mari de rezinificare atît a compusului inițial cît și a produșilor de reacție. Sinteza cetonelor după Friedel-Crafts poate fi însă efectuată în condiții blînde, cu anhidridă acetică și $ZnCl_2$, $SnCl_4$ sau BF_3 drept catalizatori. Grupa acil intră în poziția α.

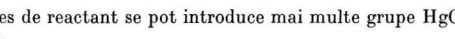
Furanul și derivații săi se mercurează ușor, prin tratare cu clorură mercurică (sau cu acetat mercuric) în prezență de acetat de sodiu (H. Gilman, 1933):



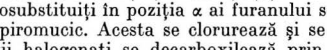
Cu exces de reactant se pot introduce mai multe grupe HgCl sau HgOAc în moleculă.

Prin clorurarea furanului cu Cl_2, în CH_2Cl_2, la $-40°$, se obține, prin substituție, un amestec de 2-clor-, 2,5-diclor-, 2,3,5-triclor- și tetraclor-furan.

Derivații monosubstituiți în poziția α ai furanului se obțin mai bine pornind de la acidul piromucic. Acesta se clorurează și se bromurează ușor, în poziția 5, iar acizii halogenați se decarboxilează prin încălzire cu pulbere de cupru în soluție de piridină:



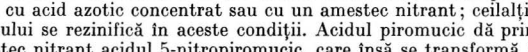
Acidul 5-brompiromucic, obținut în mod similar, se transformă în 2,5-dibromfuran, prin tratare cu brom în prezență de alcalii:



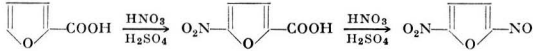
Compușii organo-mercurici ai furanului trec în halogeno-furani, prin tratare cu iod în iodură de potasiu, cu brom sau cu clorură de sulfuril în dizolvanți nepolari.

2-Iodfuranul reacționează cu magneziu metalic, în eter absolut, dînd un compus organo-magnezian.

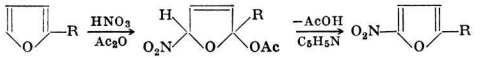
Încercările de a prepara hidroxi- și amino-furan au arătat că acești compuși sînt foarte nestabili, din cauza tendinței de a trece în forme iminice, respectiv cetonice sau lactonice, de exemplu:



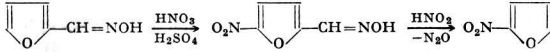
Numai acizii carboxilici ai furanului sînt suficient de stabili spre a suporta nitrarea cu acid azotic concentrat sau cu un amestec nitrant; ceilalți derivați ai furanului se rezinifică în aceste condiții. Acidul piromucic dă prin nitrare cu amestec nitrant acidul 5-nitropiromucic, care însă se transformă în parte, sub acțiunea amestecului de acizi, în 2,5-dinitrofuran:



Furanul simplu și mulți derivați ai săi printre care și furfurolul se pot nitra printr-un procedeu în două stadii. Primul constă în tratarea derivatului furanic la $-10°$, cu un amestec de acid azotic și anhidridă acetică; se obține un produs de adiție acetilat care tratat cu piridină elimină acid acetic dînd un α-nitrofuran (Marquis, 1902; Gilman, 1930) (R = H sau grupa CHO, care trece în $CH(OAc)_2$):

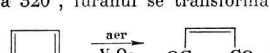


În mod neprevăzut, oxima furfurolului suportă nitrarea cu un amestec nitrant obișnuit, fără a se rezinifica (Neniţescu și C. Bucur, 1949):



5-Nitrofurfuraldoxima astfel obținută poate fi transformată în 5-nitrofurfurol, prin hidroliză sau mai bine prin reacție cu acid azotos. 5-*Nitrofurfurolul*, un compus stabil cu p.t. 33°, dă o serie de derivați funcționali și trece prin oxidare în acidul 5-nitrofuroic. *Semicarbazona* 5-*nitrofurfurolului* se utilizează, sub numele de *nitrofuran*, ca medicament bacteriostatic.

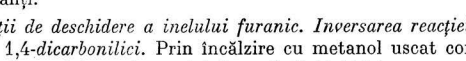
c. Inelul furanic este sensibil la *oxidare*. Furanul se autoxidează la aer, polimerizîndu-se totodată. Trecut în amestec cu aer, peste un catalizator de pentoxid de vanadiu, la 320°, furanul se transformă în anhidridă maleică:



Furfurolul reacționează la fel, dînd de asemenea anhidridă maleică.

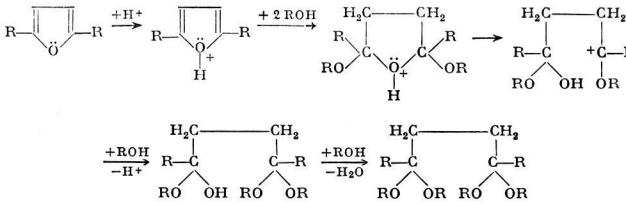
Furanul se comportă în mod similar la tratare cu agenți oxidanți, chiar la temperatură joasă, de ex. cu acid azotic. Derivații furanului cu substituenți atrăgători de electroni, ca CHO și COOH, sînt însă mai stabili față de agenții oxidanți.

d. Reacții de deschidere a inelului furanic. Inversarea reacției de formare din compuși 1,4-*dicarbonilici*. Prin încălzire cu metanol uscat conținînd HCl (metanoliză) furanul trece în acetalul succindialdehidei:

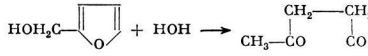


α-Metilfuranul tratat la fel se transformă în aldehidă levulică, iar 2,5-dimetilfuranul în acetonilacetonă. Aceste reacții de deschidere a ciclului furanic (ca și cele descrise mai departe) sînt însoțite de o rezinificare avansată.

Mecanismul probabil al reacției este următorul: întîi se fixează un proton la oxigen; prin aceasta este desființată conjugarea aromatică și devine posibilă adiția de alcool la dublele legături, cu formarea unui acetal ciclic care suferă apoi alcoolizã:

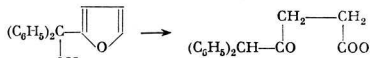


Deschiderea inelului la alcoolul furfurilic și derivații săi. Prin tratarea alcoolului furfurilic cu acizi foarte diluați, în soluție apoasă, se obține *acid levulic:*

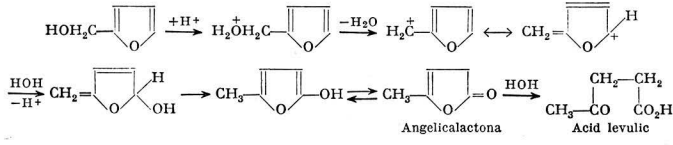


Cu metanol conținînd puțin HCl, alcoolul furfurilic (la fel și eterul său metilic) se transformă în esterul metilic al acidului levulic (Pummerer, 1923; Clauson-Kaas, 1947).

2-Furil-carbinolii și 5-alchil-2-furil-carbinolii se comportă la fel (Cicibabin, 1932; Uşakov, 1944), de exemplu:

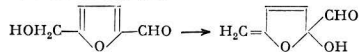


Mecanismul probabil al acestor reacții este redat în următoarea schemă, în care apare intermediar angelicalactona, ca rezultat al unei transpoziții alilice viniloge:

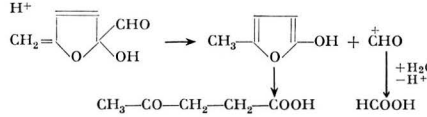


Angelicalactona Acid levulic

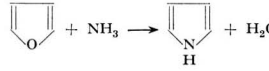
O variantă a acestei reacții este cunoscuta formare a acidului levulic din hexoze. După cum s-a arătat înainte, în această reacție se formează întîi *hidroximetil-furfurolul,* care se transformă apoi în acid levulic și acid formic. Se poate admite că primele patru stadii ale reacției decurg în același mod ca mai sus:



Prin adiția unui proton, care se fixează la grupa CH_2, se elimină apoi ionul ^+CHO din moleculă (Isbell, 1944):

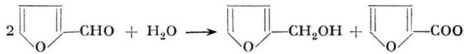


Transformarea furanului în pirol reușește greu prin trecere împreună cu amoniac peste un catalizator de oxid de aluminiu activat, la 400—450° (randament 20—40%; Juriev, 1936):

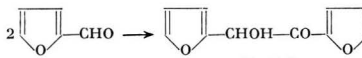


2. *Furfurolul (furfural, furfuraldehidă)* este un lichid incolor, cu p.f. 161°. La aer se colorează galben și apoi brun, datorită unei rășini ce ia naștere prin autoxidare. Mirosul furfurolului seamănă cu al aldehidelor aromatice.

Reacțiile furfurolului sînt, de asemenea, mult asemănătoare cu ale aldehidelor aromatice. Prin oxidare furfurolul trece în *acid furoic*, iar prin reducere în *alcool furfurilic*. Ambii acești compuși se formează și prin reacție Cannizzaro, la tratarea furfurolului cu hidroxizi alcalini concentrați:



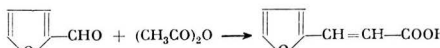
Sub influența catalitică a cianurii de potasiu, furfurolul suferă o condensare de tip benzoinic și dă *furoina:*



Furoină

Această hidroxi-cetonă trece prin oxidare în dicetona corespunzătoare, *furilul*. Încălzit cu hidroxizi alcalini, furilul suferă o transpoziție benzilică și dă *acidul furilic*, analog acidului benzilic (vol. I).

Furfurolul poate lua parte, prin grupa sa aldehidică, la numeroase reacții de condensare. El reacționează, de exemplu, cu anhidridă acetică, în prezența acetatului de sodiu, potrivit schemei reacției Perkin și dă *acidul furilacrilic*, analog acidului cinamic:

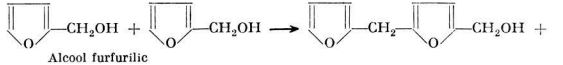


Acid furilacrilic

Furfurolul dă în prezență de acizi produși de condensare intens colorați: cu anilina (roșu), benzidina (albastru), xilidina (roșu), orcina și resorcina (albastru-violet). Aceștia servesc în determinarea analitică a furfurolului precum și a pentozelor din care provine acesta. Furfurolul servește în mari cantități ca dizolvant selectiv pentru rafinarea uleiurilor minerale. De asemenea servește la fabricarea de rășini fenol-furfurolice, asemănătoare cu bachelita, și ca materie primă pentru alcool furfurilic, alcool tetrahidrofurfurilic, tetrahidrofuran și alți derivați. Prin oxidarea furfurolului cu clorat de sodiu în soluție apoasă, în prezență de săruri de vanadiu, se obține acid fumaric; oxidarea furfurolului în fază gazoasă cu aer peste pentoxid de vanadiu duce la anhidridă maleică.

Alcoolul furfurilic, $C_4H_3O-CH_2OH$, este un lichid incolor cu p.f. 170°, miscibil cu apa și cu dizolvanții organici uzuali în orice proporție. Se obține din furfurol prin hidrogenare cu un catalizator de cupru-crom-oxid, la 150° și la presiuni mari de H_2. Deasupra temperaturii de 200° se mai formează și metilfuran (care în anumite condiții poate deveni produsul principal al reacției), alături de alcool tetrahidrofurfurilic, 1,2- și 1,5-pentandioli și chiar pentanoli, ultimii prin hidrogenoliză. În cantități mici, alcoolul furfurilic se obține prin reacție Cannizzaro mixtă, din furfurol și formaldehidă.

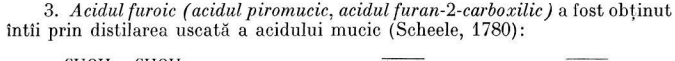
Alcoolul furfurilic dă cu acizii rășini rezistente la coroziune, precum și cleiuri sau cimenturi, utilizate în amestec cu diferite materiale anorganice și organice. Se admite că reacția de policondensare decurge astfel:



Hidroximetil-furfurolul, a cărui formare din hexoze sub acțiunea acizilor a fost arătată mai înainte, dă (ca și furfurolul) prin condensare cu resorcină în prezența acidului clorhidric un precipitat colorat intens roșu. Reacția aceasta servește la deosebirea mierei naturale de cea artificială. Ultima se prepară din zaharoză, prin hidroliză (inversie) cu acizi diluați, și conține mici cantități de hidroximetil-furfurol.

Mercaptanul furfurilic, $C_4H_3O-CH_2SH$, este componenta principală a aromei cafelei prăjite. Se obține și sintetic.

3. *Acidul furoic (acidul piromucic, acidul furan-2-carboxilic)* a fost obținut întîi prin distilarea uscată a acidului mucic (Scheele, 1780):



Metoda preparativă actuală constă în oxidarea furfurolului cu permanganat de potasiu sau, mai bine, cu oxigen, în suspensie apoasă slab alcalină, în prezența unui catalizator compus din oxid cupric cu urme de oxid de argint. De asemenea se obține acid piromucic prin reacția Cannizzaro descrisă mai sus.

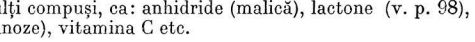
Acidul piromucic formează cristale cu p.t. 133°, ce nu se colorează la aer ca majoritatea celorlalți derivați ai furanului. Se dizolvă greu în apă rece, ușor în apă caldă. Acidul piromucic formează derivați funcționali normali (clorură acidă, anhidridă, esteri, amide). De asemenea poate fi substituit la nucleu prin halogenare, sulfonare și reacții Friedel-Crafts.

Acizii furan-carboxilici, întocmai ca nitro-furanii, descriși mai departe, nu se polimerizează cu acizii tari. Furfurolul are o comportare intermediară.

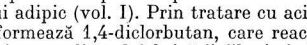
Derivați hidrogenați ai furanului. Prin hidrogenarea catalitică a furanului și a derivaților săi se obțin compuși diferiți, după catalizatorul folosit și condițiile de lucru aplicate. Catalizatorul de cupru-crom-oxid hidrogenează, în general, numai grupele nesaturate din catena laterală, în timp ce nichelul, în special nichelul Raney, hidrogenează și nucleul. La temperatură mai ridicată, toți catalizatorii produc hidrogenoliza nucleului. Din cauza aceasta este necesar să se efectueze reacțiile de hidrogenare a nucleului furanic în condiții riguros controlate.

Inelul furanic, cu una sau cu ambele duble legături hidrogenate, se întâlnește în mulți compuși, ca: anhidride (malică), lactone (v. p. 98), semiacetali ciclici (furanoze), vitamina C etc.

1. *Tetrahidrofuranul*, lichid incolor, cu p.f. 65—66°, se obține din furan prin hidrogenare în prezența nichelului (sau din 1,4-butandiol, prin deshidratare; vol. I). Tetrahidrofuranul este miscibil cu apa, etanolul și eterul în orice proporție; servește ca dizolvant (de ex. pentru reacții Grignard și reduceri cu $LiAlH_4$) și drept punct de plecare pentru numeroase sinteze, de ex. a butadienei și a acidului adipic (vol. I). Prin tratare cu acid clorhidric la temperatură mai înaltă se formează 1,4-diclorbutan, care reacționează cu NaCN dînd nitrilul adipic, un intermediar al fabricării fibrei sintetice nylon (v. vol. I). Din tetrahidrofuran și anhidridă acetică se obține diacetatul 1,4-butandiolului, care prin hidroliză dă acest glicol. Cu clorura de acetil, tetrahidrofuranul trece în 1-clor-4-acetoxibutan:

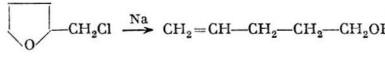


Ca și alți eteri, tetrahidrofuranul reacționează la temperatura joasă cu oxigenul din aer, dînd un peroxid exploziv. În prezența clorurii de aluminiu sau a clorurii de fer, activate cu HCl, se transformă în polimeri (H. Meerwein, 1939) utilizați ca uleiuri de uns:

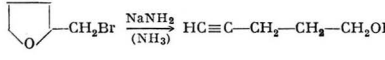


2. *Alcoolul tetrahidrofurfurilic* se obține prin hidrogenarea furfurolului, cel mai bine cu nichel Raney, la 90°, sau cu cromit de nichel, la 150°, sub presiune de hidrogen. Alcoolul tetrahidrofurfurilic este un lichid incolor, cu p.f. 178°. Este utilizat ca dizolvant, iar esterul său cu acidul oleic ca plastifiant pentru policlorura de vinil.

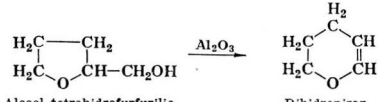
Prin tratare cu clorură de tionil și piridină, alcoolul tetrahidrofurfurilic trece în clorura de tetrahidrofurfuril; sub influența pulberii de sodiu metalic, acest compus se transformă în penten-(4)-ol-(1) (R. Paul, 1935):



Bromura de tetrahidrofurfuril tratată cu amidură de sodiu în amoniac lichid dă în mod similar pentin-(4)-ol-(1):



Deosebit de interesantă este deshidratarea, însoțită de o izomerizare a ciclului, pe care o suferă alcoolul tetrahidrofurfurilic, cînd este trecut peste un catalizator de oxid de aluminiu, la 400° (R. Paul, 1933):

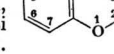


Alcool tetrahidrofurfurilic — Dihidropiran

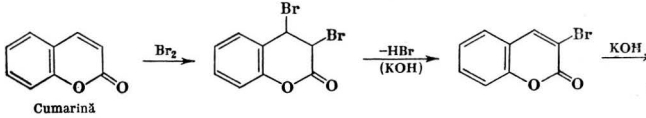
Dihidropiranul astfel obținut și-a găsit numeroase utilizări în sinteze (v. p. 362 și 665).

Cumarona (benzofuranul). Sistemul condensat compus dintr-un inel benzenic și unul furanic, *α,β-benzofuranul*, poartă numele obișnuit de *cumaronă*.

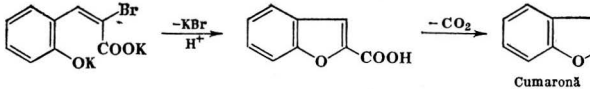
Cumarona (lichid cu p.f. 173°) se găsește în gudroanele cărbunilor de pămînt. Sintetic a fost obținută pornindu-se de la cumarină, care se transformă într-o dibromură, iar aceasta, prin tratare cu hidroxid de potasiu, elimină acid bromhidric și trece în acidul cumaron-α-carboxilic, sau „acidul cumarilic". Prin distilarea acestui acid cu var se obține apoi cumarona (Perkin, Fittig):



Cumaronă



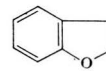
Cumarină



Cumaronă

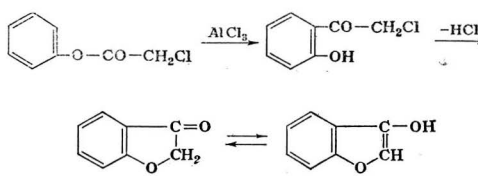
Ca și furanul, cumarona se polimerizează ușor sub influența acizilor, dînd rășină de cumaronă.

Prin hidrogenare, cumarona adiționează ușor doi atomi de hidrogen, dînd *dihidrocumaronă (cumaran)*, cu formula:



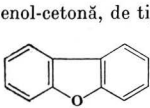
Caracterul nesaturat al cumaronei este mai pronunțat decît al furanului: prin adiție de brom la dubla legătură se formează o dibromură de cumaronă. Cumarona poate da însă și produși de substituție aromatică: prin nitrare se obține 2-nitrocumaronă.

Cumaranona (3-cetocumaranul) se obține din esterul fenilic al acidului cloracetic. Prin tratarea acestuia cu clorură de aluminiu se formează un amestec de *o-* și *p*-hidroxi-cloracetofenone (transpoziție Fries). Separarea lor reușește ușor datorită proprietății *orto*-derivatului de a se antrena cu vapori de apă (legătură chelatică). *o*-Hidroxi-cloracetofenona trece, prin eliminare de acid clorhidric sub acțiunea acetatului de sodiu, în cumaranonă:



Cumaranonă

Cumaranona se dizolvă în hidroxid de sodiu, ceea ce indică tautomerie enol-cetonă, de tipul formulat mai sus. Grupa CH_2 din cumaranonă este deosebit de reactivă și se condensează, de ex. cu aldehide aromatice, dînd benziliden-derivați.

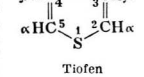


Difenilen-oxid

Difenilen-oxidul *(dibenzofuranul)* conține un sistem ciclic compus din două nuclee benzenice condensate cu unul furanic. Neavînd nici o legătură dublă a nucleului furanic liberă, combinația aceasta nu are nici o tendință de polimerizare și este, dimpotrivă, extrem de stabilă. Marea ei stabilitate se constată și dintr-una din metodele ei de formare, care constă în trecerea difenil-eterului, $(C_6H_5)_2O$, prin tuburi încălzite la roșu. Difenilen-oxidul formează cristale incolore cu p.t. 31° și p.f. 288°.

2. GRUPA TIOFENULUI

Tiofenul este o componentă nelipsită a gudroanelor cărbunilor de pământ. Din cauza punctului său de fierbere (84,1°), apropiat de al benzenului (80,4°), el distilă împreună cu benzenul, în care se găseşte pînă la concentraţia de 0,5%. *Metil-tiofenii (tiotolenii)* însoţesc, în mod asemănător, toluenul.

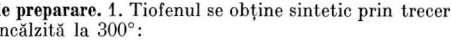

Tiofen

Tiofenul dă, prin tratare cu isatină şi acid sulfuric, o coloraţie albastră închis (reacţia indofenină). Reacţia aceasta a servit la descoperirea tiofenului. Se credea înainte că reacţia indofenină se datoreşte benzenului. Nereuşita unei experienţe de curs, în care se întrebuinţase benzen pur, preparat din acid benzoic (vol. I), a făcut pe Victor Meyer (1883) să conchidă că în benzenul provenit din gudroane există, în proporţie mică, o altă substanţă care dă naştere reacţiei cu isatina. Cercetarea ulterioară a dus la izolarea tiofenului şi la constatarea uimitoarei asemănări între proprietăţile acestei combinaţii şi ale benzenului.

Printre cercetătorii care au studiat intens chimia tiofenului se cuvine să fie menţionat, după Victor Meyer, W. Steinkopf (1910—1940).

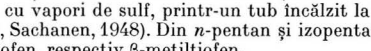
Pentru a îndepărta tiofenul din benzenul brut, acesta se agită cu cantităţi mici de acid sulfuric; tiofenul se sulfonează cu viteză mai mare decît benzenul (vol. I). Din acidul tiofensulfonic astfel obţinut se poate pune în libertate tiofenul prin hidroliză cu acid sulfuric diluat (vol. I).

Metode de preparare. 1. Tiofenul se obţine sintetic prin trecerea acetilenei peste pirită încălzită la 300°:

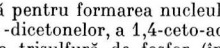


Mai uşor se obţine tiofenul trecînd butan (sau butenă, respectiv butadienă) împreună cu vapori de sulf, printr-un tub încălzit la 550—700° (Hansford, Rasmussen, Sachanen, 1948). Din *n*-pentan şi izopentan se obţin, în mod similar, α-metiltiofen, respectiv β-metiltiofen.

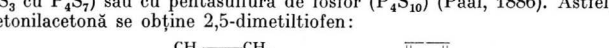
2. O metodă generală pentru formarea nucleului tiofenic constă în încălzirea 1,4-dialdehidelor sau -dicetonelor, a 1,4-ceto-acizilor sau a acizilor 1,4-dicarboxilici, cu aşa-numita trisulfură de fosfor (în realitate un amestec de P_4S_3 cu P_4S_7) sau cu pentasulfură de fosfor (P_4S_{10}) (Paal, 1886). Astfel, din acetonilacetonă se obţine 2,5-dimetiltiofen:



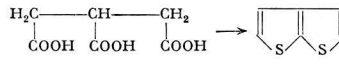
Acidul succinic încălzit cu trisulfură de fosfor dă tiofen:



Acidul metilsuccinic, tratat în mod asemănător, dă β-metiltiofen. Acidul levulic trece în α-metiltiofen:



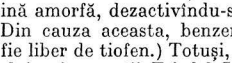
Din acidul tricarballilic sau din acidul citric se formează prin încălzire cu sulfură de fosfor un compus biciclic, conținînd două inele de tiofen, *tioftenul*:



Proprietăți și reacții. *Tiofenul* este un lichid incolor, cu p.f. 84,1° și p.t. —38°, nemiscibil cu apa, miscibil cu dizolvanții organici; are un miros slab, puțin caracteristic.

1. Dintre toți compușii heterociclici cu inel de cinci atomi, tiofenul se aseamănă cel mai mult cu benzenul, în ce privește comportarea chimică. După cum rezultă din metodele de preparare, tiofenul este stabil la temperatură înaltă, dar în general este mai reactiv față de agenții chimici decît benzenul (v. p. 563). Acizii tari (sulfuric, fosforic), pămînturile montmorilonitice și silicații de aluminiu sintetici la 80—100° polimerizează tiofenul, dînd un trimer și un pentamer. Clorura de aluminiu, introdusă în tiofen lichid, se acoperă imediat cu o rășină amorfă, dezactivîndu-se, așa că excesul de tiofen rămîne netransformat. (Din cauza aceasta, benzenul întrebuințat în reacții Friedel-Crafts trebuie să fie liber de tiofen.) Totuși, în anumite condiții, se pot obține cetone ale tiofenului prin reacții Friedel-Crafts în prezență de $AlCl_3$ (v. p. 580). Potasiul metalic descompune tiofenul cu formare de sulfură de potasiu; sodiul metalic este însă inactiv. Tiofenul suferă autoxidare la lumină.

2. Tiofenul dă *reacții de adiție* asemănătoare cu ale benzenului. Astfel tiofenul reacționează cu sodiu metalic în amoniac lichid conținînd metanol și dă dihidro-derivați, întocmai ca benzenul (Birch, 1950):



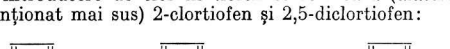
2-Tiolen 3-Tiolen

De asemenea, tiofenul poate fi hidrogenat catalitic (v. mai departe).

Tiofenul reacționează cu esterul diazoacetic la fel ca benzenul (vol. I) și adiționează patru atomi de clor la cele două duble legături.

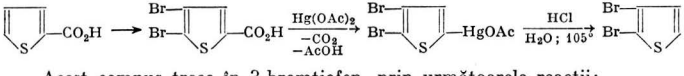
3. *Reacțiile de substituție* electrofilă sînt reacțiile caracteristice ale tiofenului. În aceste reacții, pozițiile α se ocupă întotdeauna cele dintîi atunci cînd sînt libere.

a. Prin introducere de clor în tiofen se formează (alături de produsul de adiție menționat mai sus) 2-clortiofen și 2,5-diclortiofen:

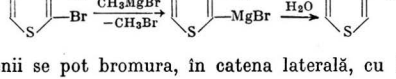


De asemenea, tiofenul, tratat cu brom, trece în 2-bromtiofen, 2,5-dibromtiofen, 2,3,5-tribromtiofen și tetrabromtiofen. Prin bromurarea acidului tiofen-

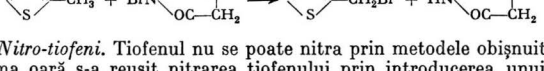
carboxilic se obține acidul 2,3-dibromtiofen-5-carboxilic care poate fi transformat în 2,3-dibromtiofen, în modul următor:



Acest compus trece în 3-bromtiofen, prin următoarele reacții:



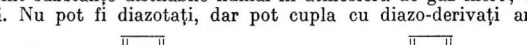
Metil-tiofenii se pot bromura, în catena laterală, cu bromsuccinimidă:



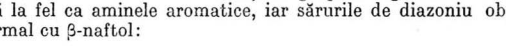
b. Nitro-tiofeni. Tiofenul nu se poate nitra prin metodele obișnuite. Pentru prima oară s-a reușit nitrarea tiofenului prin introducerea unui curent de aer saturat cu vapori de tiofen în acid azotic fumans. Cel mai bine se obține 2-nitrotiofenul prin nitrarea tiofenului cu acid azotic dizolvat într-un amestec de acid acetic cu anhidridă acetică (nitrat de acetil). Continuînd nitrarea se obține 2,5-dinitrotiofen (90—95%) alături de 2,4-dinitrotiofen (5—10%).

2- și 3-Nitrotiofenii sînt substanțe cristalizate (p.t. 46,5° și 79°) cu miros amintind pe al nitrobenzenului.

c. Amino-tiofeni. 2- și 3-Aminotiofenii, obținuți prin reducerea nitro-tiofenilor, sînt substanțe distilabile numai în atmosferă de gaz inert; la aer se rezinifică. Nu pot fi diazotați, dar pot cupla cu diazo-derivați aromatici:



În schimb amino-tiofenii substituiți cu grupe atrăgătoare de electroni se diazotează la fel ca aminele aromatice, iar sărurile de diazoniu obținute cuplează normal cu β-naftol:



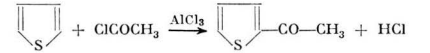
Hidroxi-tiofenii simpli sînt la fel de nestabili ca amino-tiofenii.

d. Alchilarea nucleului tiofenic se poate face cu olefine și diferiți catalizatori (ca BF_3, H_2SO_4 de 80%, $SnCl_4$ și chiar $AlCl_3$), sau cu alcooli și $ZnCl_2$. Reacția de clorometilare (vol. I) este de asemenea aplicabilă în grupa tiofenului.

Spre deosebire de reacțiile de nitrare și bromurare care au loc practic numai în pozițiile α, reacțiile de alchilare conduc la un amestec de părți aproximativ egale de α- și β-alchil-tiofeni. (Această derogare de la regula generală a

priorității substituției în pozițiile α coincide cu formarea de izomeri *meta*, în proporție mare, la alchilarea alchil-benzenilor.)

e. Cetonele tiofenului se obțin prin reacția Friedel-Crafts:

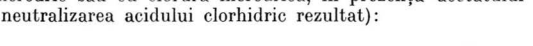


Pentru a evita polimerizarea tiofenului sub influența clorurii de aluminiu, se prepară întîi complexul acestei cloruri cu clorura acidă (vol. I) și se adaugă tiofenul la sfîrșit. De asemenea se poate folosi ca dizolvant nitrobenzenul care dă cu clorura de aluminiu un complex, în care activitatea clorurii de aluminiu este atenuată. Sînt de asemenea folosite pentru obținerea cetonelor unele variante ale reacției Friedel-Crafts (de ex. înlocuirea clorurii de aluminiu prin $SnCl_4$ sau $ZnCl_2$, sau prin BF_3 în prezență de anhidride ale acizilor). Cetonele tiofenului, cunoscute în număr mare, servesc ca materii prime pentru mulți alți derivați ai acestui sistem heterociclic.

Acizi carboxilici ai tiofenului se obțin din acetil-tiofeni prin oxidare cu hipocloriți și prin diferite alte metode, cunoscute din seria benzenului.

4. *Derivați organo-metalici ai tiofenului.* Halogeno-tiofenii formează cu magneziul compuși organo-magnezieni, comportîndu-se în această privință la fel ca halogeno-benzenii.

Deosebit de ușor se obțin derivații mercurați ai tiofenului, prin tratare cu acetat mercuric sau cu clorură mercurică, în prezența acetatului de sodiu (pentru neutralizarea acidului clorhidric rezultat):



Prin tratare cu acizi tari, grupa HgCl este înlocuită cu hidrogen; prin tratare cu Br_2 sau I_2 ea este înlocuită cu Br sau I.

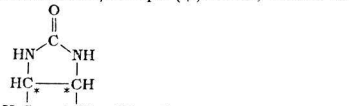
5. *Derivați hidrogenați ai tiofenului.* S-a crezut multă vreme că hidrogenarea catalitică a tiofenului nu este posibilă din cauza otrăvirii catalizatorilor (benzen cu un conținut de 1% tiofen nu poate fi hidrogenat cu platină sau nichel; nichelul Raney poate fi folosit pentru eliminarea ultimelor urme de tiofen din benzen).

Totuși, tiofenul se hidrogenează cu paladiu depus pe cărbune (Mozingo, 1945) sau cu sulfură de molibden la 200° și 200 at, obținîndu-se tetrahidrotiofen. Hidrogenarea în condiții energice duce la eliminarea completă a sulfului din moleculă și la formarea unei hidrocarburi saturate. Reacția aceasta a fost folosită pentru stabilirea structurii la unii omologi ai tiofenului.

Tetrahidrotiofenul (tiofanul) este un lichid cu p.f. 119° și cu un miros pătrunzător, foarte neplăcut. Spre deosebire de tiofen și de majoritatea derivaților săi, tetrahidrotiofenul trece prin oxidare într-o sulfonă. Din unele petroluri au fost izolați numeroși omologi ai tetrahidrotiofenului.

Biotina este o vitamină hidrosolubilă din grupa factorilor de creștere numiți Bios [1], care controlează diviziunea celulară. Biotina este indispensabilă înmulțirii drojdiilor și a altor microorganisme. Este mult răspîndită în vegetale și animale, dar pretutindeni în concentrații foarte mici. Rolul biotinei în organismul omenesc nu este încă bine lămurit, se știe însă că ea este necesară pentru funcționarea normală a pielii (vitamină H).

Biotina a fost izolată cristalizată, de Kögl (1936), din gălbenușul de ou și mai tîrziu, de du Vigneaud, din ficat. Structura a fost stabilită prin reacții de degradare și prin mai multe sinteze ale biotinei racemice, din care s-a obținut apoi (+)-biotina, identică cu cea naturală:

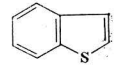


Biotină

Molecula biotinei conține trei atomi de carbon asimetrici. Sînt deci posibili opt stereoizomeri optic activi, formînd patru racemici. În biotina naturală cele două inele sînt unite între ele prin valențe *cis*.

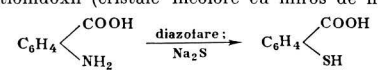
Tionaftenul (benzotiofenul). Sistemul biciclic compus dintr-un inel benzenic condensat cu un inel tiofenic are proprietăți asemănătoare naftalinei (miros; p.f. 221°; p.t. 32°).

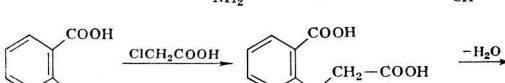
Tionaftenul este un produs sintetic, fără întrebuințări practice. Unii derivați ai săi servesc însă la fabricarea unor coloranți importanți.

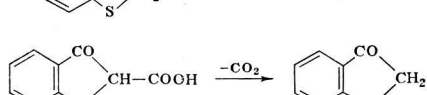


Tionaften

3-*Hidroxitionaftenul*, numit și *tioindoxil* din cauza marii sale asemănări cu derivatul corespunzător al indolului (v. indoxilul), se prepară pornindu-se de la acidul antranilic, care se transformă prin diazotare și tratare cu sulfură de sodiu sau cu alți reactanți similari în *acid tiosalicilic*. Acesta se condensează cu acid cloracetic și apoi se ciclizează prin încălzire cu hidroxid de sodiu. Acidul astfel obținut fiind un acid β-cetonic se decarboxilează ușor și dă tioindoxil (cristale incolore cu miros de naftol; p.t. 71°):





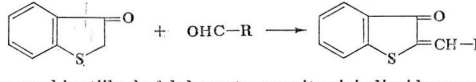


Tioindoxil

[1] Numele acesta datează dintr-o epocă în care structurile substanțelor respective nu erau încă cunoscute. Grupa factorilor Bios cuprinde: *mezo*-inozitolul (Bios I; vol. I), biotina (Bios II), acidul pantotenic (Bios III) și tiamina (v. acolo).

La tioindoxil se observă o tautomerie, potrivit următoarelor formule:

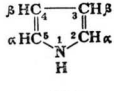
Se cunosc derivaţi şi reacţii ale ambelor forme. Astfel tioindoxilul cuplează cu săruri de diazoniu şi dă cu acidul azotos un nitrozo-derivat, întocmai ca naftolii. Pe de altă parte, tioindoxilul se condensează cu aldehidele şi cu cetonele dînd combinaţii colorate:



Printre combinaţiile de felul acesta, numite *tioindigoide*, se numără cîţiva coloranţi importanţi.

3. GRUPA PIROLULUI

Pirolul are o importanţă deosebită fiindcă din el derivă colorantul roşu al sîngelui şi cel verde al frunzelor. În natură se găsesc şi numeroşi derivaţi hidrogenaţi ai pirolului conţinînd inelul pirolidinic, ca de ex. prolina şi hidroxiprolina din clasa amino-acizilor şi alcaloizii: stahidrina, higrina, cuschigrina, nicotina, cocaina etc.



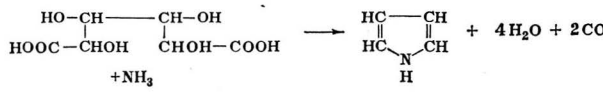
Pirol

Cunoştinţele noastre despre chimia pirolului, în special despre coloranţii din frunze şi sînge, le datorăm în mare parte lucrărilor lui Hans Fischer (1917—1945).

Pirolul îşi trage numele (ulei roşu) de la o veche reacţie de recunoaştere, care constă în introducerea în vapori de pirol a unei surcele de brad udată cu acid clorhidric; lignina din lemn se colorează roşu.

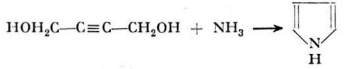
Origine şi sinteze. 1. Pirolul se găseşte în cantităţi mici în gudroanele cărbunilor de pămînt (F. Runge, 1834) şi, în cantităţi ceva mai mari, alături de omologii săi, în gudroanele rezultate de la distilarea distructivă a unor materiale bogate în proteine, cum sînt oasele şi coarnele.

2. Sintetic, pirolul se prepară prin distilarea uscată a sării de amoniu a acidului mucic (obţinut la rîndul său prin oxidarea lactozei cu acid azotic):

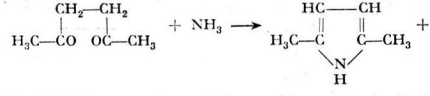


Dacă se porneşte de la sarea acidului mucic cu o amină primară, se obţin derivaţi substituiţi la azot ai pirolului; cu metilamină se formează astfel N-metilpirolul, cu anilină N-fenilpirolul etc.

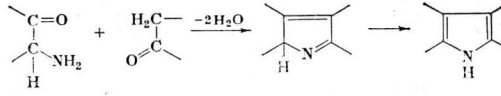
3. O altă sinteză a pirolului pornește de la butindiol (vol. I) și amoniac, la presiune (W. Reppe, 1941):



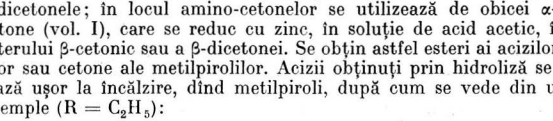
4. Omologii pirolului, în special metilpirolii, se obțin prin diferite metode sintetice. Una dintre ele constă în tratarea compușilor 1,4-dicarbonilici (folosiți și în sintezele de furani și tiofeni, v. p. 567 și 577) cu amoniac sau cu o amină primară (Paal, Knorr, 1885):



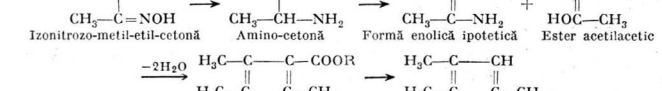
5. Aplicații întinse pentru obținerea de omologi ai pirolului are *sinteza lui L. Knorr* (1911) constînd din condensarea unei α-amino-cetone cu o cetonă:



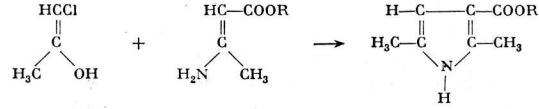
Mult mai bine decît cetonele simple reacționează esterii β-cetonici sau β-dicetonele; în locul amino-cetonelor se utilizează de obicei α-izonitrozo-cetone (vol. I), care se reduc cu zinc, în soluție de acid acetic, în prezența esterului β-cetonic sau a β-dicetonei. Se obțin astfel esteri ai acizilor metilpirolilor sau cetone ale metilpirolilor. Acizii obținuți prin hidroliză se decarboxilează ușor la încălzire, dînd metilpiroli, după cum se vede din următoarele exemple (R = C_2H_5):



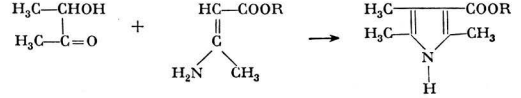
Dacă se aplică această metodă la esterul izonitrozo-acetilacetic (p. 76), se obține, în mod asemănător, un dimetilpirol:



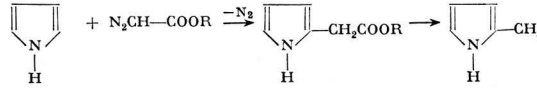
6. Prin tratarea cloracetonei cu ester acetilacetic și amoniac se obține 2,5-dimetil-3-carbetoxipirol (A. Hantzsch, 1890). Intermediar se formează, fără îndoială, ester β-aminocrotonic:



7. Condensarea α-hidroxi-cetonelor cu ester β-aminocrotonic duce la acizi carboxilici ai metil-pirolilor (Nenițescu, I. Necșoiu și M. Zalman, 1956):



8. Se pot obține derivați metilați ai pirolului, pornind de la pirol sau de la omologi ai lui, prin condensare cu ester diazoacetic; întîi se formează esterii acizilor piril-acetici care după saponificare se decarboxilează ușor la încălzire (Nenițescu și E. Solomonica, 1931):



9. Se mai pot obține derivați alchilați ai pirolului pornindu-se de la aldehidele sau cetonele pirolului, prin reducere după metoda Kijner-Wolff.

Proprietăți și reacții. *Pirolul* proaspăt distilat este un lichid incolor, cu p.f. 130° și miros caracteristic. La aer și la lumină se colorează repede roșu-brun; cu timpul se rezinifică.

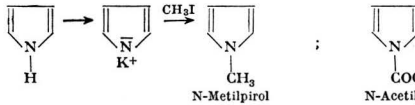
1. Pirolul este o bază extrem de slabă (v. și p. 564). Din cauza aceasta nu dă săruri cuaternare de amoniu la tratare cu halogenuri de alchil. Alchil-pirolii sînt baze puțin mai tari, dar esterii și cetonele pirolice sînt baze mai slabe decît pirolul nesubstituit.

Acizii tari rezinifică pirolul imediat, transformîndu-l într-un polimer, cu compoziția aproximativă $(C_4H_5N)_3 \cdot HCl$. Omologii pirolului, de exemplu metilpirolii, sînt mai stabili față de acizi decît pirolul; cu acizi concentrați formează dimeri.

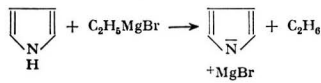
În multe din reacțiile lor, pirolii se aseamănă mult cu fenolii, după cum se vede din următoarele exemple.

2. Pirolul reacționează cu potasiu metalic și chiar cu hidroxid de potasiu anhidru, la cald, dînd *pirolatul de potasiu*. Sodiul metalic reacționează mult mai încet, iar hidroxidul de sodiu practic deloc; cu amidura de sodiu se obține însă pirolat de sodiu. Acești compuși metalici se hidrolizează cu apa, rege-

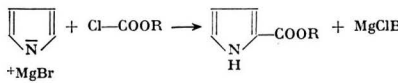
nerînd pirolul. Pirolatul de potasiu reacționează cu halogenuri de alchil sau cu cloruri acide dînd derivați substituiți la azot ai pirolului:



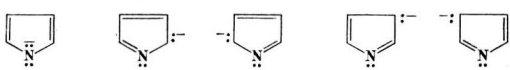
Comportarea aceasta, de acid slab, a pirolului și a derivaților săi se manifestă și față de compușii organo-magnezieni care sînt descompuși de către piroli, cu formarea unor derivați magnezieni ai acestora:



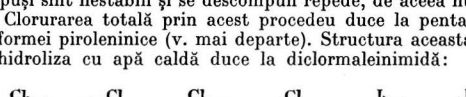
Prin tratarea derivaților magnezieni ai pirolilor cu cloruri acide, cum sînt clorura de acetil sau cloroformiatul de etil, se formează derivați substituiți la carbon ai pirolului:



Din această cauză s-a admis că, în acești compuși organo-magnezieni, magneziul este legat de carbon. Mai probabil este că unirea magneziului de pirol este electrovalentă, în modul indicat în formulele de mai sus, repartiția electronilor în anionul pirolic fiind reprezentată predominant prin structurile II și III;

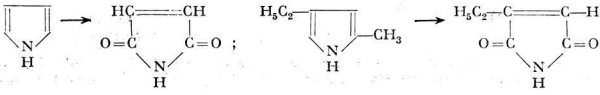


3. *Halogenii* reacționează energic cu pirolul, așa că pentru a evita rezinificarea este necesar să se lucreze în soluție diluată. Prin acțiunea clorului se obține astfel *tetraclorpirolul* (p.t. 110°). *α-Clorpirolul* și *α,α'-diclorpirolul* se obțin prin acțiunea clorurii de sulfuril asupra pirolului în soluție eterică. Acești compuși sînt nestabili și se descompun repede, de aceea nu au utilizări în sinteze. Clorurarea totală prin acest procedeu duce la pentaclorpirol, un derivat al formei piroleninice (v. mai departe). Structura aceasta rezultă din faptul că hidroliza cu apă caldă duce la diclormaleinimidă:



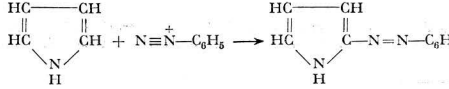
Tetraiodpirolul, numit și *iodol*, se obține prin tratarea pirolului cu iod, în prezența alcaliilor; formează cristale galbene, inodore, care se descompun pe la 140°.

4. Prin *oxidarea* pirolului cu acid cromic se obține *maleinimidă*. Alchilpirolii reacționează la fel, păstrîndu-se numai substituenții din pozițiile β:



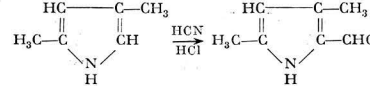
Se cunosc nitrozo-, nitro-, amino- și hidroxi-derivați ai pirolilor. Toți aceștia compuși sînt nestabili sau puțin studiați.

5. Pirolul cuplează, ca și fenolii, cu derivați diazoici aromatici și dă coloranți azoici:



În aceste reacții și în toate celelalte reacții de substituție ale nucleului pirolic, noul substituent intră în pozițiile α. Dacă acestea sînt ocupate se substituie pozițiile β.

6. *Aldehidele din seria pirolului* sînt materii prime importante pentru sinteza porfirinelor. Aldehidele omologilor pirolului se obțin, după H. Fischer, prin tratarea pirolilor cu acid cianhidric și acid clorhidric uscat (v. metoda Gattermann pentru prepararea aldehidelor fenolice):

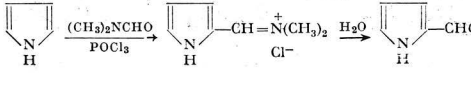


2,4-Dimetilpirol 2,4-Dimetil-5-formilpirol

Înlocuind în această reacție acidul cianhidric prin nitrili, se obțin cetone ale pirolilor (reacție Hoesch).

Metodele acestea nu se pot aplica la prepararea aldehidei pirolului propriu-zis, fiindcă pirolul se rezinifică imediat ce vine în contact cu acizii. α-Aldehida pirolului (α-formilpirolul) se obține cu randament mic din pirol și cloroform, în prezența hidroxidului de sodiu, după metoda Reimer și Tiemann de preparare a aldehidelor fenolice.

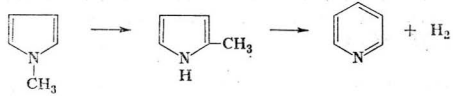
Rezultate foarte bune se obțin însă prin reacția Vilsmeier (vol. I) cu dimetilformamidă și oxiclorură de fosfor:



Aldehidele pirolice sînt substanțe cristalizate, incolore, care dau cele mai multe dintre reacțiile grupei aldehidice. Ele formează oxime și se condensează cu acid malonic.

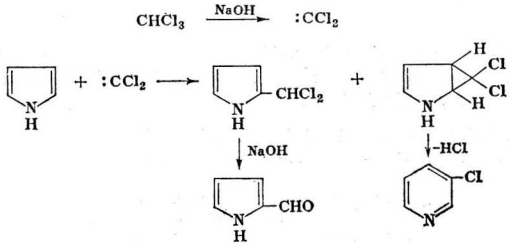
7. *Acizii pirolului* se obțin sub formă de esteri, fie prin sinteze ale ciclului pirolic, cum este sinteza Knorr (v. mai sus), fie prin intermediul compușilor magnezieni ai pirolilor. La topire, acizii pirolului se decarboxilează, asemănîndu-se în aceasta cu acizii fenolici. Interesant este faptul că se decarboxilează ușor, la încălzire, și acizii piril-acetici, menționați mai sus.

8. *Reacții de izomerizare, lărgire și deschidere a inelului pirolic.* Prin încălzirea energică a derivaților N-substituiți ai pirolului, de ex. la trecerea derivaților alchilați ai pirolului prin tuburi înroșite, se produc două feluri de transformări: *a.* grupa alchilică migrează de la atomul de azot la un atom de carbon; *b.* se produce o *lărgire a ciclului* și se formează derivați ai piridinei:

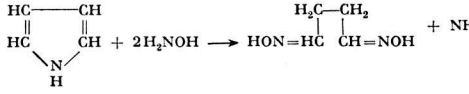


Atomul de carbon legat de azot sau în poziția α se regăsește în poziția β a piridinei. Dacă, de ex., se supune pirogenării N-benzilpirol, se obține β-fenilpiridina:

O lărgire asemănătoare a ciclului se produce și în condițiile relativ blînde ale reacției Reimer-Tiemann (v. mai sus). În această reacție se formează, alături de α-pirol-aldehidă, și β-clorpiridină. Mecanismul acestei reacții comportă probabil apariția intermediară a diclorcarbenei (vol. I):

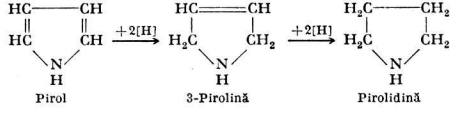


La tratarea pirolului cu hidroxilamină, în mediu alcalin, are loc o *deschidere a ciclului*, şi se obţine dioxima unui derivat 1,4-dicarbonilic (G. Ciamician). Din pirol se formează astfel succindialdoxima:



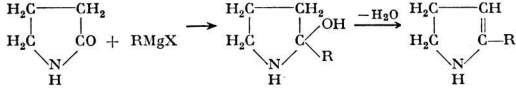
Derivaţi hidrogenaţi ai pirolului. Dihidro-pirolii se numesc *piroline*, iar tetrahidro-pirolii, *pirolidine*.

1. Prin reducerea pirolului cu pulbere de zinc şi acid acetic se obţine 3-*pirolina*. Reducerea energică, cu acid iodhidric şi fosfor, la 250°, sau hidrogenarea cu nichel, în fază gazoasă la 200°, sau cu platină în soluţie de acid acetic, duce la *pirolidină:*



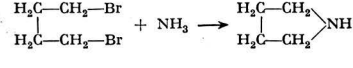
Poziţia dublei legături între atomii 3—4, în pirolină, a fost stabilită prin ozonizare, care duce la acidul aminodiacetic, $HN(CH_2COOH)_2$.

2. 2-Pirolinele au fost obţinute prin diferite metode sintetice, de exemplu prin acţiunea compuşilor organo-magnezieni asupra α-pirolidonei:

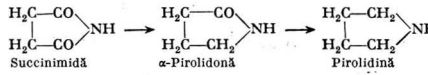


2-Pirolinele sînt mai puţin stabile decît 3-pirolinele. Ele se rezinifică în contact cu aerul şi sînt reduse uşor la pirolidine, prin tratare cu staniu şi acid clorhidric. 3-Pirolinele dimpotrivă nu se rezinifică şi se reduc greu.

3. Pirolidina se mai poate obţine din 1,4-diaminobutan (putrescină) sau din 1,4-dibrombutan şi amoniac (sau *p*-toluensulfonamidă):

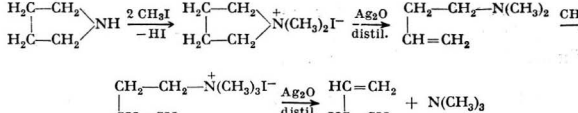


O altă metodă constă în reducerea electrolitică a succinimidei, cu un catod de plumb, în soluție de acid sulfuric:



Pirolidina este un lichid incolor, cu p. f. 88° și un miros amoniacal puternic, miscibil cu apa și cu dizolvanții organici. Este o bază tare, dînd reacțiile normale ale unei amine secundare alifatice.

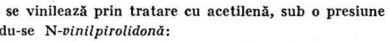
Inelul pirolidinic se poate deschide prin metoda metilării totale și a degradării după Hofmann, obținîndu-se butadienă:



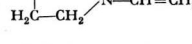
Pornindu-se de la 3-metilpirolidină se obține în mod similar 2-metilbutadienă (izopren).

O altă metodă pentru deschiderea inelului pirolidinic constă în benzoilare și tratare cu pentaclorură de fosfor, obținîndu-se 1,4-diclorbutan (vol. I, Cloruri de imidoil).

4. *α-Pirolidona*, lactama acidului γ-aminobutiric, este un lichid cu p.f. 245° (p.t. 24,5°). În afară de metoda menționată mai sus, mai servește pentru obținerea α-pirolidonei reacția γ-butirolactonei cu amoniac lichid, la 200° și 200 at (W. Reppe, 1945):

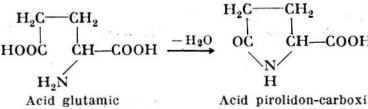


α-Pirolidona se vinilează prin tratare cu acetilenă, sub o presiune de 20 at, în prezența alcaliilor, obținîndu-se N-*vinilpirolidonă*:



Acest compus se polimerizează, după schema vinilică, cu apă oxigenată drept promotor. *Polivinilpirolidona* astfel obținută formează în apă o soluție coloidă, care se utilizează ca înlocuitor pentru plasmă sanguină.

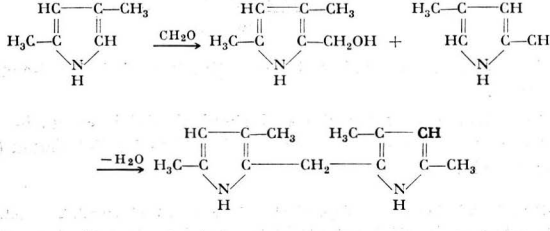
Acidul pirolidon-carboxilic (acidul piroglutamic) este interesant prin uşurinţa cu care se formează din acidul glutamic, anume cînd se încălzeşte acesta, la 150°:



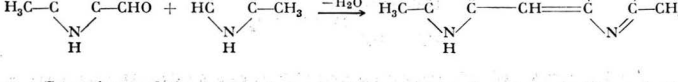
Acid glutamic — Acid pirolidon-carboxilic

În natură, în special în vegetale, se găsesc cîţiva derivaţi ai pirolidinei (cum sînt alcaloizii nicotina, cocaina etc.). Doi amino-acizi importanţi, izolaţi din proteinele naturale, *prolina* (acidul pirolidin-α-carboxilic) şi *hidroxiprolina*, sînt de asemenea derivaţi ai pirolidinei (v. acolo).

Dipiril-metani şi coloranţi dipiril-metenici. Prin condensarea derivaţilor pirolului cu formaldehidă, în mediu alcalin, se formează alcooli primari; în mediu acid iau naştere *dipiril-metani:*

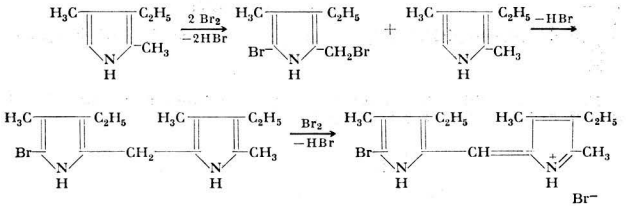


Comportarea aceasta aminteşte pe a fenolilor (vol. I). Dipiril-metanii sînt combinaţii cristalizate, incolore. Prin oxidare cu clorură ferică sau dicromat, dipiril-metanii elimină doi atomi de hidrogen şi trec în *dipiril-metene* sau *pirometene*. Aceste combinaţii se pot obţine şi direct prin condensarea în mediu acid a aldehidelor pirolice cu un derivat pirolic:



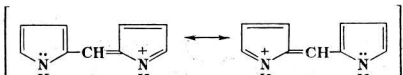
Se mai pot obţine pirometene simetrice prin condensarea pirolilor substituiţi, cu acid formic sau cu ortoformiat de etil în prezenţa unui acid tare.

Pirometene bromurate se obțin ușor prin acțiunea bromului asupra unor derivați pirolici, substituiți cu H și CH_3 în α și α′:



Pirometenele sînt galbene sau portocalii. Ele au caracterul unor baze monoacide tari, formînd săruri frumos cristalizate. Aceste săruri trec ușor prin tratare cu alcalii în baze libere (anhidrobaze), deosebindu-se prin aceasta de coloranții di- și trifenilmetanici care, tratați în mod similar, dau baze carbinolice.

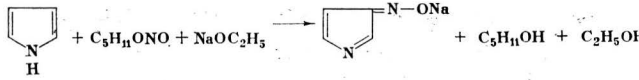
Pirometenele cu substituenți diferiți în cele două inele ar trebui să existe în două forme izomere, după cum inelul din dreapta sau cel din stînga adoptă forma piroleninică. O izomerie de acest fel nu a fost însă observată. Cu alte cuvinte, nu se poate preciza care dintre inele are forma pirolică și care pe cea piroleninică. În sărurile pirometenelor, există rezonanță între două structuri limită, deosebindu-se numai prin pozițiile unor perechi de electroni (comparați cu coloranții azometinici și cianinici):



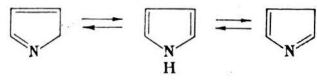
În bazele libere respective ar trebui să existe deci tautomerie, între două forme deosebindu-se și prin poziția atomului de hidrogen; acesta poate fi situat fie la unul, fie la celălalt dintre atomii de azot. Cum la pirometenele substituite diferit în cele două nuclee nu s-au putut izola forme tautomere, transformarea formei labile în cea stabilă se produce probabil extrem de repede:

După cum se vede, în formulele bazelor libere ale pirometenelor unul din inelele pirolice apare într-o formă izomeră, *forma piroleninică* (numită și *formă pirolenică*). Această formă se întîlnește și în unii compuși monociclici, cum sînt de ex. sărurile de sodiu ale izonitrozo-

pirolilor, obținute din piroli, nitrit de amil și etoxid de sodiu (compușii liberi respectivi sînt, de obicei, foarte nestabili):

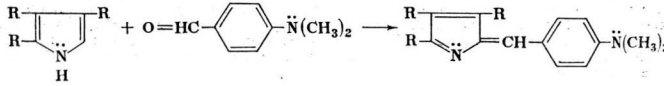


Nu există însă nici un indiciu experimental pentru existența unor forme piroleninice tautomere, de felul următor, la pirolii simpli:

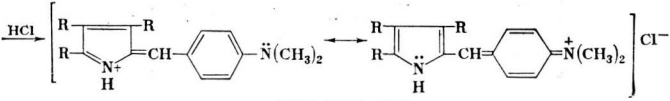


Reacțiile care s-ar putea interpreta prin apariția intermediară a unei asemenea forme sînt, cu mare probabilitate, reacțiile în care una din structurile limită (v. formularea lor la p. 563) intervine cu o pondere mare.

Reacția lui P. Ehrlich, pentru identificarea compușilor pirolici, constă într-o colorație violetă produsă de *p*-dimetilamino-benzaldehidă, în mediu acid. Reacționează acei compuși pirolici care au cel puțin o grupă CH liberă la nucleu:



Galben (mediu alcalin)

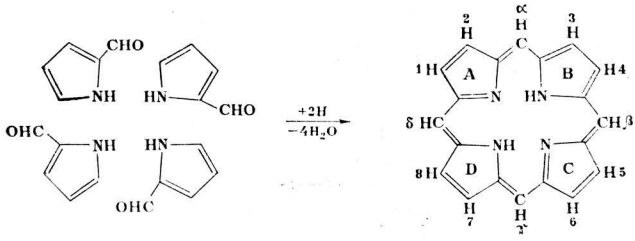


Violet (mediu acid)

Cationul intens colorat al produsului de condensare este mezomer între două structuri dintre care predomină, probabil, cea chinoidă.

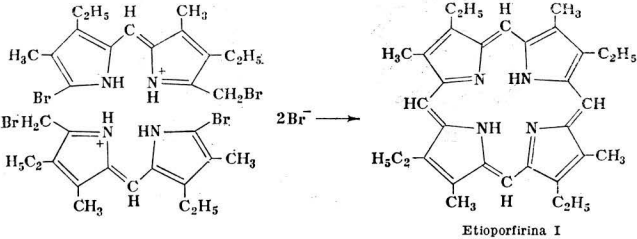
Compuși pirolici macrociclici. Coloranții din sînge și frunze au o structură neobișnuită, moleculele lor conținînd un sistem de patru inele pirolice, unite între ele în pozițiile α prin patru grupe CH. Acest sistem „macrociclic" a fost numit *porfină*. Porfina conține opt atomi de hidrogen (în pozițiile β ale nucleelor pirolice). Aceștia pot fi substituiți prin alchili sau alte grupe; rezultă astfel *porfirine*. Un număr mare de porfirine au fost izolate din coloranții sîngelui și ai frunzelor, după cum se va arăta mai departe; multe porfirine au fost obținute sintetic.

Porfina a fost sintetizată prin încălzirea α-pirolaldehidei cu acid formic (catalizator acid de deshidratare și simultan donor de hidrogen) (H. Fischer, 1935):



Porfină

Multe sinteze ale porfirinelor pornesc de la pirometene. Astfel, etioporfirina I se obține din brompirometena descrisă mai sus, bromurată la grupa metil și tratată cu acid formic la fierbere (H. Fischer și J. Klarer, 1926):



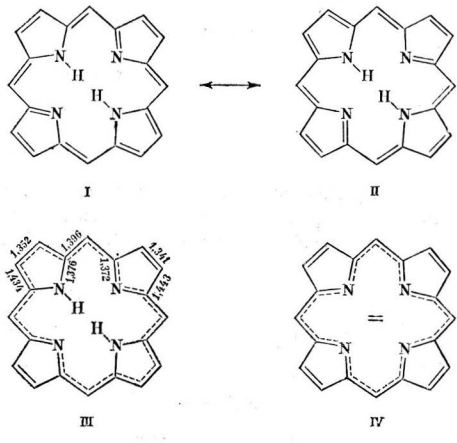
Etioporfirina I

Porfina formează cristale colorate roșu închis, greu solubile, ce nu se topesc pînă la 360° și se descompun deasupra acestei temperaturi. Porfina și derivații ei sînt compuși stabili, cu *caracter aromatic*. Porfirinele pot fi sulfonate cu oleum și nitrate cu acid azotic deosebindu-se astfel de pirolii simpli. De asemenea dau cetone prin reacția Friedel-Crafts.

Porfina și derivații ei formează combinații complexe cu metalele cum sînt ferul, magneziul, cuprul și vanadiul. În aceste combinații, metalul înlocuiește cei doi atomi de hidrogen ai azotului și este legat de toți patru atomii de azot (v. formula heminei, mai departe).

Structura nucleului porfinic. O analiză cristalografică cu raze X, recentă, a porfinei, tetra-*n*-propil-porfinei și tetrafenil-porfinei (B. M. L. Chen, A. Tulinsky, 1972) a arătat că nucleul porfinic este plan și are dimensiunile redate în formula III. Cei doi atomi de hidrogen din interiorul ciclului sînt localizați la doi din cei patru atomi de azot și, din această cauză, în moleculă apar două perechi de nuclee pirolice diferite. (Spre deosebire de o concepție anterioară, după care acești atomi de hidrogen erau repartizați ca patru „semihidrogeni" la toți cei patru atomi de azot.)

Structura porfinei poate fi explicată prin două structuri limită dominante, I și II. Conform acestor structuri, 18 electroni π (număr corespunzînd regulii lui Hückel) sînt delocalizați, iar patru electroni se găsesc în două legături duble localizate, ca în formula III.



În dianionul porfinei, care se regăsește în complecșii metalici, se realizează un sistem aromatic cu 18 electroni π, indicat cu linii punctate în formula IV.

Colorantul sîngelui. 1. *Hemul și hemina.* Colorantul sîngelui *hemoglobina* este o cromoproteidă compusă dintr-o proteină, globina, și colorantul propriu-zis, *hemul*, $C_{34}H_{32}O_4N_4Fe$ (v. p. 436). Hemul este o combinație a *protoporfirinei*, $C_{34}H_{34}O_4N_4$, cu fer bivalent legat complex. Hemul este extrem de nestabil.

Prin tratarea hemoglobinei, la cald, cu acid acetic și clorură de sodiu are loc, pe lîngă separarea hemului de globină, și oxidarea ferului legat complex, la starea trivalentă. Se obțin astfel cristalele frumoase, roșii, stabile ale *heminei*. Aceasta are formula brută $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ și conține clor ionizat. *Hematina*, mai puțin stabilă, conține fer trivalent ca și hemina, iar ionul Cl este înlocuit prin OH. Combinația hematinei cu globina poartă numele de methemoglobină.

Hemina a servit ca punct de plecare pentru cercetarea structurii colorantului din sînge, întreprinsă la începutul acestui secol de M. Nencki, W. Küster, O. Piloty și R. Willstaetter și desăvîrșită în perioada 1920—1945 de H. Fischer.

2. *Porfirine.* Pentru eliminarea ferului din hemină, aceasta se tratează cu acizi și metale (Pd sau mai bine Fe); se formează astfel *protoporfirină.* În condiții puțin diferite, tratarea heminei cu acizi produce, pe lîngă eliminarea ferului, adiția a două molecule de apă, obținîndu-se *hematoporfirina.* Adiția apei are loc la cele două catene laterale vinilice ale protoporfirinei (v. formula completă mai departe):

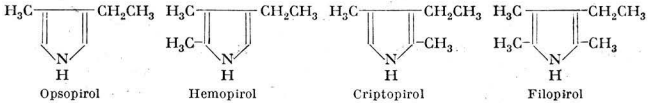
$$—CH=CH_2 + HOH \longrightarrow —CHOH—CH_3$$

Mesoporfirina, $C_{34}H_{38}O_4N_4$, se obține prin reducerea blîndă a heminei sau a protoporfirinei cu acid iodhidric sau catalitic. În această porfirină, cele două grupe vinil ale protoporfirinei sînt înlocuite cu grupe etil:

$$—CH=CH_2 + H_2 \longrightarrow —CH_2—CH_3$$

Etioporfirina, $C_{32}H_{38}N_4$, se formează din mesoporfirină, prin eliminarea a două molecule de CO_2, la încălzire cu hidroxizi alcalini.

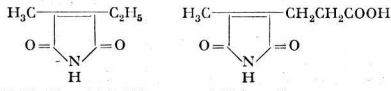
3. La stabilirea structurii heminei și a protoporfirinei au fost de mare ajutor *degradările* reductive și oxidative ale moleculei. Prin tratarea energică a heminei cu acid iodhidric concentrat se obțin opt substanțe, patru alchil-piroli, numiți *hemopiroli,* și patru acizi carboxilici. Cei patru hemopiroli au următoarele formule, determinate prin sinteză:



Cei patru *acizi hemopirol-carboxilici* derivă din hemopiroli, și anume conțin grupa carboxil în prelungirea grupei etil.

Hemopirolii au, după cum se vede, în pozițiile β aceiași substituenți, metil și etil, iar acizii posedă, în aceste poziții, o grupă metil și un rest de acid propionic; sînt substituite deosebit numai pozițiile α.

Prin oxidarea mesoporfirinei cu acid cromic se obține *metil-etil-maleinimidă* și așa-numitul *acid hematic.* Acești produși de degradare conțin, în pozițiile β, aceiași substituenți ca hemopirolii și acizii hemopirol-carboxilici. Prin oxidarea, în același mod, a heminei sau a protoporfirinei se formează numai acid hematic.

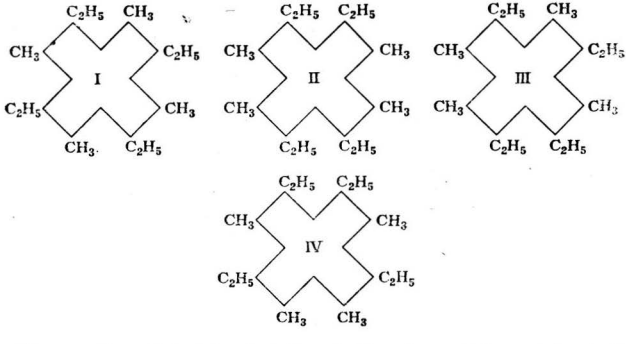


S-a conchis de aici că cele patru nuclee pirolice, care alcătuiesc nucleul protoporfirinei, sînt legate între ele prin grupe CH, în pozițiile α. Aceste grupe apar ca grupe CH_3, în pozițiile α ale pirolilor rezultați la reducere; faptul că rezultă toți cei patru piroli posibili dovedește că ruperea reductivă a nucleului porfinic are loc, cu probabilitate egală, la toate legăturile posibile. Oxidarea are loc tot numai în poziția α. Nucleele pirolice care conțin o grupă vinil în poziția β, cum este cazul la hemină și la protoporfirină, se distrug complet la oxidare; de aceea, din acești compuși se obține numai acid hematic.

Mai rezultă din aceste reacții de degradare că toate cele patru nuclee pirolice din molecula heminei, respectiv a protoporfirinei, conțin în poziția β o grupă metil; două din aceste nuclee conțin în poziția β′ un rest de acid propionic, iar celelalte două, o grupă care trece prin adiția a doi atomi de hidrogen în etil; aceasta nu poate fi decît o grupă vinil.

Prin aplicarea degradării reductive cu acid iodhidric la etioporfirină se obțin numai hemopirolii formulați mai sus, dar cu randament dublu; oxidarea etioporfirinei duce numai la metil-etil-maleinimidă. De aici rezultă că fiecare din cele patru inele pirolice ale etioporfirinei conține, în pozițiile β, o grupă metil și o grupă etil.

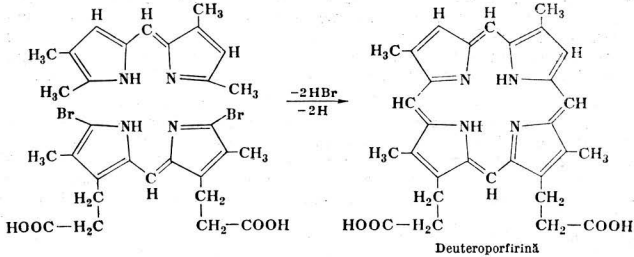
4. *Sinteze.* Sînt patru etioporfirine izomere posibile, corespunzînd următoarelor formule simplificate:



Sinteza etioporfirinei I a fost formulată mai sus. Prin metode similare au fost sintetizate și celelalte trei etioporfirine. Etioporfirina III s-a dovedit identică cu cea obținută din hemina naturală. În modul acesta s-au stabilit pozițiile catenelor laterale și în compușii precursori ai etioporfirinei, mesoporfirina și protoporfirina.

Structura protoporfirinei și totodată a heminei a fost stabilită printr-o sinteză ce pornește de la o tetrametil-pirometenă menționată mai sus și

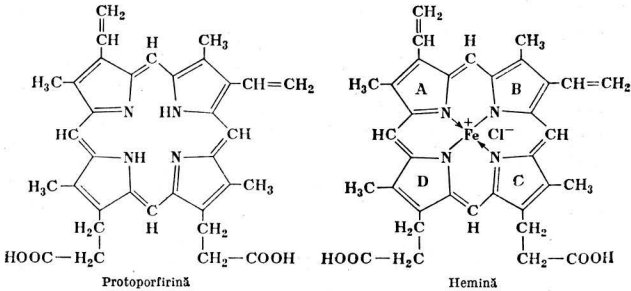
de la o pirometenă bromurată. Prin topirea acestora cu acid succinic se obține *deuteroporfirina*:



Pentru introducerea grupelor vinil în deuteroporfirină s-a supus această substanță unei condensări de tip Friedel-Crafts (cu anhidridă acetică și $SnCl_4$). În modul acesta s-au înlocuit cei doi atomi de hidrogen liberi ai nucleului porfinic, prin grupe acetil, obținîndu-se diacetil-deuteroporfirina. Prin reducere catalitică, substanța aceasta trece în hematoporfirină, care prin deshidratare dă protoporfirina:

$$2\text{—}CO\text{—}CH_3 \longrightarrow 2\text{—}CHOH\text{—}CH_3 \longrightarrow 2\text{—}CH{=}CH_2$$

Prin introducerea ferului, legat complex, în protoporfirină, se obține hemina (H. Fischer și K. Zeile, 1929):

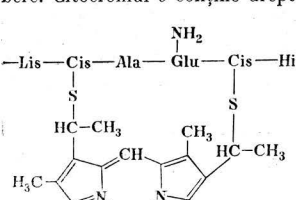


În molecula hemului și a heminei ionul de fer este situat în centrul moleculei și legat de cei patru atomi de azot. Cele două sarcini negative ale ionului de porfirină sînt repartizate uniform, simetric, din cauza conjugării, asupra celor patru atomi de azot, după cum s-a arătat mai sus.

Alte hemine naturale. 1. Sîngele tuturor vertebratelor conține aceeași hemină. Chiar în drojdia de bere s-a găsit o hemină identică celei din animalele superioare. O singură excepție cunoscută este hemina din *clorocruorină*, pigmentul respirator verde din sîngele unor anelide, cum este viermele spirografis, din Marea Mediterană. Această *hemină de spirografis* se deosebește de hemina obișnuită prin faptul că, în locul grupei vinilice din poziția 2 (v. notația în formula de la p. 593), conține o grupă aldehidică, CHO.

2. *Citocromii*, descoperiți de Keilin (1925), sînt enzime ce apar în toate celulele animale sau vegetale capabile de a respira. Citocromii sînt cromoproteide conținînd drept grupă prostetică hemine. Pot exista într-o formă oxidată și o formă redusă (conținînd Fe^{3+} respectiv Fe^{2+}). Citocromii transferă electroni (sau hidrogen) într-un lanț de reacții de oxido-reducere (v. p. 437 și 774). Studiul spectrelor a arătat că citocromii sînt de trei tipuri diferite, citocromii *a*, *b*, *c* (λ_{max} 603 mμ; 564 mμ și 550 mμ); au fost apoi identificați alți citocromi, b_1, c_1 etc., aparținînd acestor tipuri.

Cel mai binecunoscut este *citocromul c*, solubil, izolat din drojdia de bere. Citocromul *c* conține drept grupă prostetică un hem asemănător celui din hemoglobină, cu deosebirea că cele două grupe vinil apar saturate (ca în mesoporfirină), prin adiția grupelor SH a două resturi de cisteină din proteină. Alăturat este reprezentat un fragment din macromolecula proteinei (104 amino-acizi; v. și p. 437) și legăturile tioeterice prin care aceasta este atașată hemului.



Citocromul *c* este redus de agenții reducători slabi, ca fenilendiamina sau cisteina; forma redusă nu se reoxidează într-o atmosferă de oxigen. Reoxidarea se produce numai în prezența enzimei *citocrom-oxidaza*.

Citocromul b are o grupă prostetică identică hemului din hemoglobină. *Citocromul a*, ca și citocromul *c*, nu este autoxidabil în forma redusă, ci necesită citocrom-oxidază pentru a se oxida.

Citocrom-oxidaza (sau *fermentul respirator roșu a lui Warburg*, dovedită a fi identică citocromului a_3) este o cromoproteidă ce conține drept grupă prostetică *citohemina*. Citohemina conține scheletul protoporfirinei, în care grupa CH_3 din inelul D este înlocuită prin CHO, iar în locul restului vinilic din inelul A se găsește o catenă $-CH(OH)-CH_2-C_{15}H_{31}$. Citohemina este de asemenea grupa prostetică a citocromului *a*. Citocrom-oxidaza oxidează ferocitocromul *c*, rezultat în reacțiile de oxido-reducere, la fericitocrom *c*, cu ajutorul oxigenului molecular (v. p. 774). Citocrom-oxidaza este inhibată de ionul CN^- și de CO (de acesta din urmă numai la întuneric); în prezența acestor compuși (cu care citocrom-oxidaza formează complecși), respirația încetează.

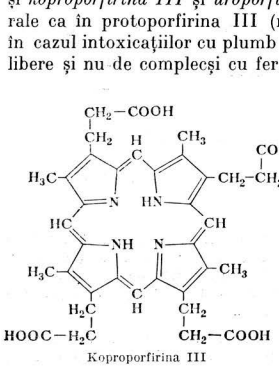
3. *Catalaza*, enzima care catalizează descompunerea apei oxigenate, în O_2 și H_2O, a fost obținută în stare cristalizată. Catalaza din ficatul de cal

are greutatea moleculară 225 000, iar aceea din ficatul de bou, 248 000. Prima conține patru, cea de-a doua, două grupe prostetice, în macromoleculă. Grupa prostetică a fost separată de proteină și s-a dovedit identică heminei obișnuite. Catalaza se întîlnește în toate celulele animalelor și ale plantelor superioare și inferioare.

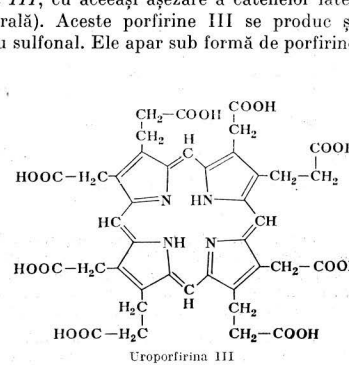
Peroxidaza catalizează oxidări prin apă oxigenată. Unii compuși aromatici ușor oxidabili, cum sînt benzidina sau rășina de guaiac, nu sînt oxidați de apa oxigenată singură. În prezența materialelor conținînd peroxidază, ei sînt însă transformați în compuși puternic colorați. Pirogalolul este oxidat de apa oxigenată în prezența peroxidazei pînă la purpurogalină. Peroxidaza se găsește în multe plante, dar numai rar în organe și secreții animale, de ex. în leucocite și în lapte. Grupa prostetică a peroxidazei este un hem, probabil identic aceluia din colorantul sîngelui.

Porfirine naturale. Sinteza și degradarea hemului în organism. 1. Într-o maladie congenitală rară (porfirinurie) apar în sînge, în urină și în excremente, în cantități uneori mari, *koproporfirina* și *uroporfirina*. Aceste porfirine nu conțin grupe vinil și sînt în schimb mai bogate în carboxili: koproporfirina are patru grupe COOH, sub forma a patru resturi de acid propionic (cîte unul la fiecare inel pirolic alături de o grupă metil), iar uroporfirina are opt grupe COOH (cîte un rest de acid propionic și un rest de acid acetic, la fiecare inel pirolic).

Porfirinele patologice prezintă aceeași așezare a catenelor laterale ca etioporfirina I (restul de acid acetic, CH_2COOH, corespunzînd unei grupe CH_3, iar cel de acid propionic, CH_2CH_2COOH, unei grupe C_2H_5). De aceea ele se numesc *koproporfirina I* și *uroporfirina I*. Alături de aceste porfirine, dar în cantități mult mai mici se mai formează, în aceste cazuri patologice, și *koproporfirina III* și *uroporfirina III*, cu aceeași așezare a catenelor laterale ca în protoporfirina III (naturală). Aceste porfirine III se produc și în cazul intoxicațiilor cu plumb și cu sulfonal. Ele apar sub formă de porfirine libere și nu de complecși cu fer.

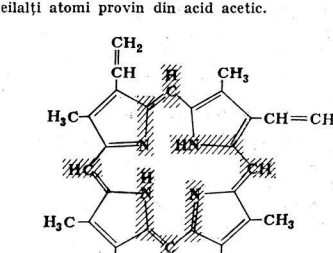


Koproporfirina III

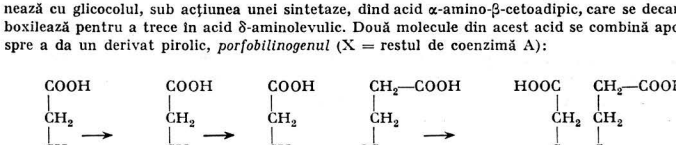


Uroporfirina III

2. *Biosinteza hemului* este cunoscută în multe din amănuntele ei, prin tehnica atomilor marcați. Sinteza hemoglobinei, în mamifere, are loc în formele tinere ale globulelor roșii, în timp ce acestea se găsesc încă în măduva oaselor. Prin adăugare de $H_2{}^{15}N-CH_2-COOH$, de $H_3{}^{14}C-COOH$ și de alte molecule marcate s-au putut încorpora izotopii respectivi în molecula hemului. Prin degradarea sistematică a heminei izolate din acest sînge s-a putut stabili apoi că unii atomi ai moleculei provin din glicocol (și anume numai din grupa H_2N-CH_2 a acestuia), iar alții din acid acetic (D. Rittenberg și D. Shemin; A. Neuberger și H. M. Muir; G. H. Cookson și C. Rimington, 1945—1950). În formula de mai jos sînt hașurați atomii originari din glicocol; ceilalți atomi provin din acid acetic.



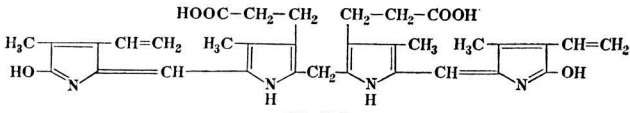
Acidul acetic ia parte la biosinteza hemului sub forma unuia din intermediarii ciclului acidului citric (p. 260), anume a acidului succinic. Combinația acestuia cu coenzima A reacționează cu glicocolul, sub acțiunea unei sintetaze, dînd acid α-amino-β-cetoadipic, care se decarboxilează pentru a trece în acid δ-aminolevulic. Două molecule din acest acid se combină apoi spre a da un derivat pirolic, *porfobilinogenul* (X = restul de coenzimă A):



Porfobilinogenul a fost izolat din urina bolnavilor de porfirinurie acută. Prin tratare cu HCl 0,5 *N*, porfobilinogenul trece în uroporfirină III. Atît acidul δ-aminolevulic, cît și porfobilinogenul se transformă, cînd sînt tratați cu sînge de pasăre hemolizat (care conține o enzimă specifică), în prezența aerului (oxidare) în uro-, kopro- și protoporfirină. Uroporfirina și koproporfirina sînt deci intermediari în biosinteza protoporfirinei.

3. *Degradarea hemului în organism. Bilirubina*, colorantul galben-brun din fiere, provine din hem, prin degradare oxidativă normală, în ficat și în alte organe. În unele boli de ficat,

scurgerea normală a fierei în intestin fiind împiedicată, bilirubina apare în țesuturi și în urină. Structura bilirubinei a fost stabilită prin degradare oxidativă și sinteză (H. Fischer).



Bilirubină

Din formula aceasta se vede că molecula heminei se rupe oxidativ la grupa CH din poziția α a nucleului porfinic, grupă care se și elimină.

Clorofila. Colorantul verde din frunze, numit *clorofilă* (de către Pelletier și Caventou, 1819), a fost studiat întîi de Berzelius (1837) și recunoscut, prin studii optice de către Stokes (1854), ca un amestec de patru substanțe, două clorofile și două carotinoide. Separarea celor două clorofile a fost efectuată de M. Țvet (1906), cu ajutorul metodei cromatografice descoperită cu această ocazie. Cele două clorofile *a* și *b* sînt însoțite întotdeauna, în cloroplastele din frunzele verzi, de două carotinoide, *carotina* și *xantofila* (v. cap. „Carotinoide"). Printre cercetătorii care au adus contribuții importante în acest domeniu vom mai menționa pe M. Nencki, L. Marchlewshi, R. Willstaetter și în sfîrșit pe H. Fischer, căruia îi datorim cunoașterea definitivă a structurii clorofilei și sinteza mai multor derivați.

În cloroplaste, clorofila este legată de o proteină, *plastina*, cu care formează o cromoproteidă, *cloroplastina*. Clorofila se separă de plastină extrem de ușor, chiar la uscarea frunzelor; din acestea se izolează apoi clorofila, prin extragere cu dizolvanți, de ex. cu alcooli sau cu eter.

Raportul dintre clorofila *a* și clorofila *b* este de circa 3:2. Formulele brute ale celor două clorofile sînt:

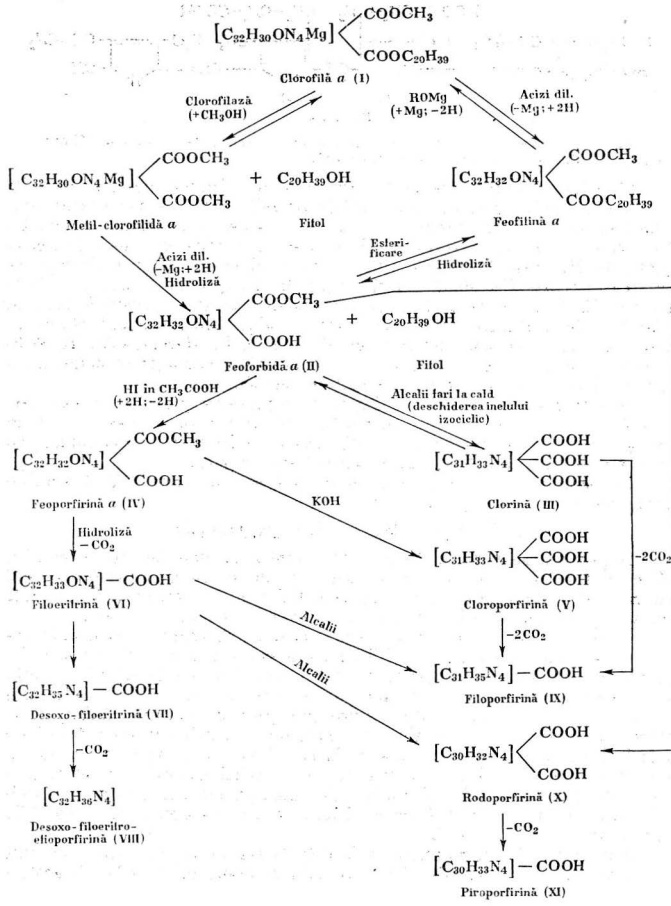
$$a.\ C_{55}H_{72}O_5N_4Mg \qquad b.\ C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$$

După cum se vede, metalul legat complex în clorofile este *magneziul*. Moleculele celor două clorofile conțin cîte doi carboxili, esterificați unul cu *metanol*, celălalt cu un alcool superior, liniar, nesaturat, *fitolul*, $C_{20}H_{39}OH$ (v. acolo). Fitolul imprimă clorofilei un caracter amorf, de ceară.

În frunze, clorofila este însoțită de o enzimă, *clorofilaza*, care catalizează înlocuirea rapidă a restului de fitil cu metil sau etil în soluțiile de clorofilă brută în metanol sau etanol (transesterificare). Din aceste soluții se obțin astfel *metil-*, respectiv *etilclorofilide a*, respectiv *b*, frumos cristalizate. Din cauza aceasta, clorofilele native pure sînt greu de obținut. Acizii, chiar foarte slabi, elimină magneziul din moleculele clorofilelor dînd *feofitinele a* și *b*. De aceea, clorofila (cu magneziu încă legat complex) nu poate exista sub formă de acid liber, ci numai ca ester. Acizii minerali tari elimină și restul de fitil din clorofile și din feofitine dînd *feoforbidele a* și *b*. Feoforbidele sînt substanțe stabile, frumos cristalizate. De la ele au pornit cercetările pentru stabilirea structurii.

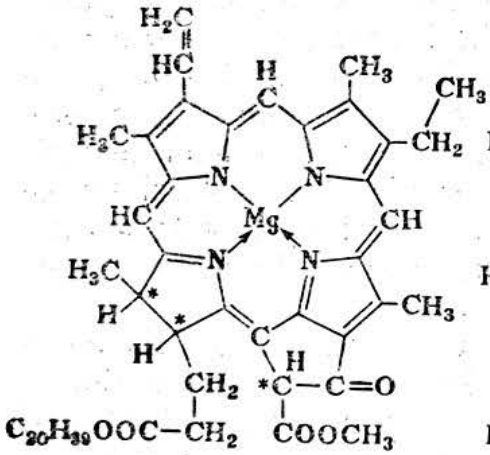
Numărul derivaților obținuți prin diferite reacții de degradare este mult mai mare în seria clorofilei decît în seria colorantului sîngelui. Transfor-

Cîțiva derivați ai clorofilei a

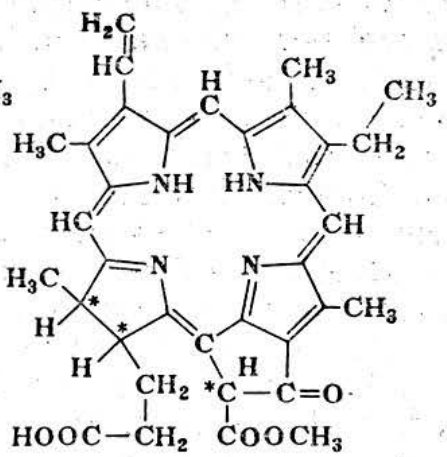


Clorofila a și cîțiva derivați ai ei

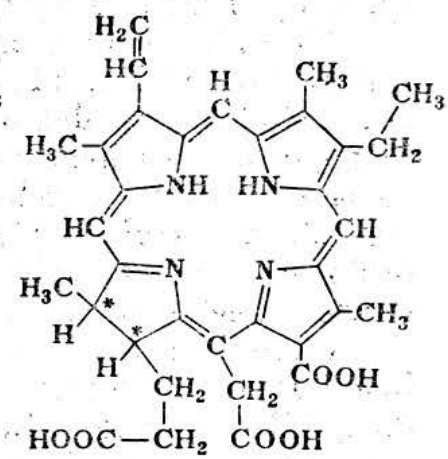
(Completare la schema de la pagina precedentă)



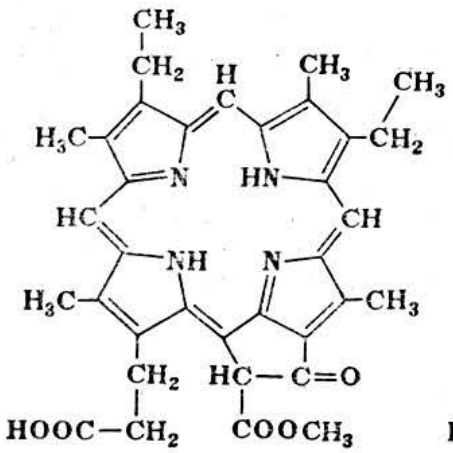
Clorofilă a (I)



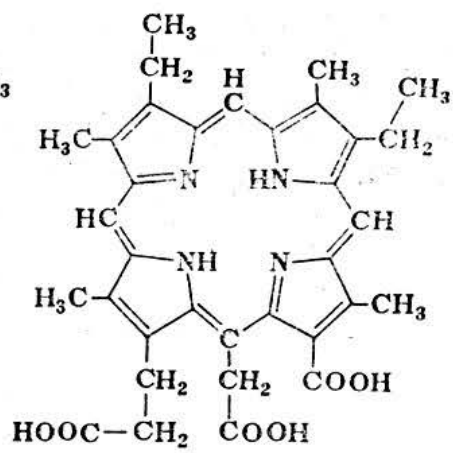
Feoforbidă a (II)



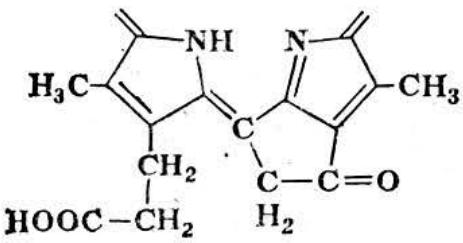
Clorină e_6 (III)



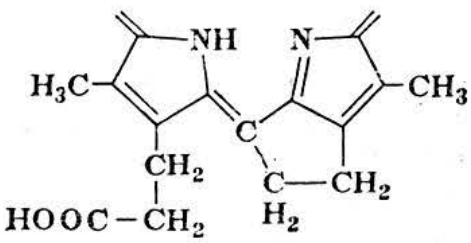
Feoporfirină (IV)



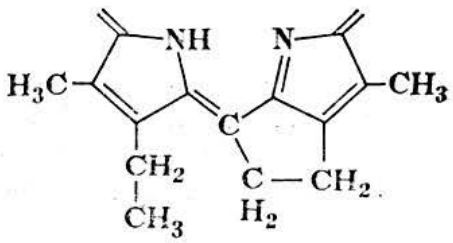
Cloroporfirină (V)



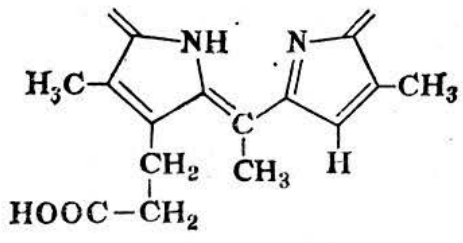
Filoeritrină (VI)



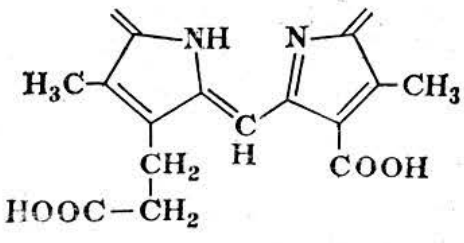
Desoxo-filoeritrină (VII)



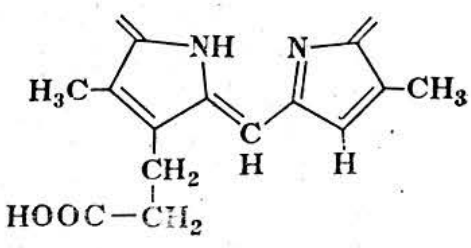
Desoxo-filoeritro-etioporfirină (VIII)



Filoporfirină (IX)



Rodoporfirină (X)



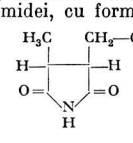
Piroporfirină (XI)

mările mai importante ale clorofilei *a* sînt reprezentate schematic la pagina 602; cîţiva dintre produşii obţinuţi prin degradare sînt formulaţi integral (p. 603), pentru a uşura înţelegerea transformărilor descrise mai departe.

Clorofilele conţin un inel porfinic analog în linii mari cu acela din colorantul sîngelui. Faptul acesta, de mult cunoscut, reiese între altele din aplicarea metodelor de degradare reductivă şi oxidativă, care conduc la aceiaşi hemopiroli, acizi hemopirol-carboxilici, metil-etil-maleinimidă şi acid hematic ca la colorantul sîngelui. Catenele laterale în clorofile sînt aceleaşi (în ce priveşte numărul de atomi de carbon) ca în hem şi sînt aşezate în aceeaşi ordine ca în etioporfirina III. Acest fapt este considerat ca o dovadă (pe lîngă multe altele) pentru unitatea originii vieţii pe pămînt.

Clorofila *a* se deosebeşte de clorofila *b* prin aceea că grupa CH_3 de la inelul B a celei dintîi este înlocuită în cea de-a doua printr-o grupă aldehidică, CHO (poziţia 3, în formula porfinei). Se cunosc prin urmare două serii de derivaţi *a* şi *b*. Feoforbida *b* a fost transformată, prin reducerea grupei $CHO \rightarrow CH_3$, în feoforbidă *a*.

Sînt două deosebiri esenţiale între structura clorofilelor şi aceea a colorantului sîngelui: prezenţa a doi atomi de hidrogen „suplimentari" în inelul D şi a unui inel carbociclic între inelul C şi poziţia γ. Acest inel provine, după cum se vede din formulă, printr-o ciclizare a catenei de acid propionic. Ca o urmare a acestei structuri, diferită de a hemului, clorofila conţine trei atomi de carbon asimetrici (însemnaţi în formulele I şi II cu *) şi în consecinţă ea este optic activă (puternic levogiră). Poziţia celor doi atomi de hidrogen „suplimentari" a fost determinată prin oxidarea cu acid cromic a clorinelor, obţinîndu-se, în locul acidului hematic (v. mai sus), un derivat optic activ al succinimidei, cu formula:



Feofitinele, feoforbidele şi clorinele conţin încă atomii de hidrogen supranumerari în inelul D şi au de aceea culoare verde ca şi clorofila. La trecerea în porfirine, aceşti atomi sînt eliminaţi şi ia naştere porfirina cu acelaşi sistem cromofor ca acela din colorantul sîngelui; totodată culoarea virează în roşu.

Feoporfirina (IV) conţine încă inelul carbociclic în aceeaşi formă ca în clorofilă. Acest inel are structura unui ester β-cetonic. Prin hidroliză blîndă (scindare cetonică) se obţine filoeritrina (VI) în care inelul este păstrat, la fel ca şi în derivaţii ei VII şi VIII. Prin tratarea cu baze tari, atît a feoforbidelor cît şi a feoporfirinei, inelul carbociclic se desface (scindare acidă). Clorina (III), astfel obţinută, mai conţine atomii de hidrogen supranumerari, porfirinele (V, IX, X, XI) însă nu (v. schema p. 602).

Clorofila conţine o grupă vinil, la inelul A, şi o grupă etil, la inelul B (spre deosebire de hem care posedă două grupe vinil în aceste poziţii). În diferite stadii ale degradării schiţate mai sus, grupa vinil este hidrogenată la etil (de ex. la trecere de la II la IV sau de la III la IX).

Feoporfirina *a* și desoxo-filoeritrina au fost obținute prin sinteză totală (H. Fischer), confirmîndu-se astfel structura clorofilelor așa cum a fost prezentată mai sus. Sinteza totală a clorofilei a fost realizată de R.B. Woodward și colab. (1960). Despre rolul clorofilei în fotosinteza din frunzele verzi v. p. 262.

Porfirinele din petrol și din bitumurile naturale. În toate petrolurile și bitumurile naturale (afară de cele filtrate prin straturi poroase sau de cele foarte vechi, din Devon și Carbon), se găsesc porfirine, în proporție de 0,004—0,02 mg la 100 g, uneori chiar de 4 mg la 100 g (A. Treibs).

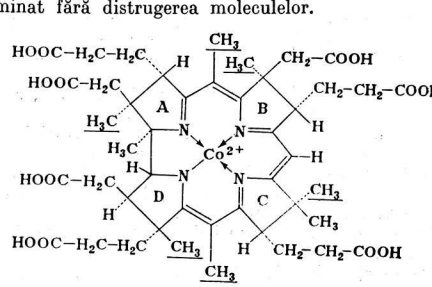
Au fost identificate desoxo-filoeritro-etioporfirina, desoxo-filoeritrina și, în proporție mult mai mică, meso-etioporfirina și mesoporfirina. Primele două provin din clorofilă, ultimele două sînt de origine animală. S-a dedus, de aici, că petrolul provine mai ales din material vegetal, cu incluziuni accidentale de material animal. Mediul în care s-a format petrolul a fost reducător (transformarea grupelor vinil în etil).

Cum desoxo-filoeritro-etioporfirina provine din desoxo-filoeritrină, iar meso-etioporfirina din mesoporfirină, prin decarboxilare, și această decarboxilare se petrece la aprox. 200°, este cert că petrolul nu a fost expus niciodată în cursul evoluției sale unei temperaturi mai înalte. Este probabil că temperatura sa nu a depășit niciodată pe aceea determinată de gradientul geotermic, care, pentru adîncimea de 5 000 m, este de aprox. 160°. Porfirinele din petrol joacă deci rolul de termometru geologic.

Vitamina B_{12} și produși naturali înrudiți. Vitamina B_{12} a fost izolată întîi din extract de ficat (K. Folkers, 1948; E. L. Smith, 1960), dar este produsă de multe bacterii și actinomicete (ca de ex. *Bacillus megatherium*, diferite *Streptomyces*) din ale căror medii de cultură se obține, pentru scopuri medicale. Se prezintă sub formă de cristale roșii, solubile în apă.

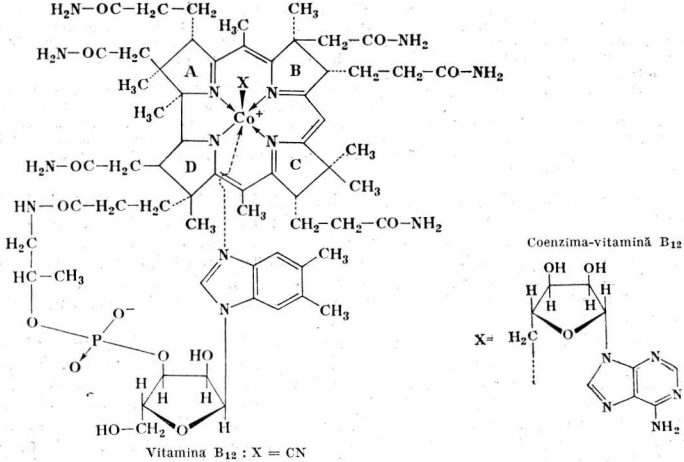
Lipsa vitaminei B_{12} din organism produce anemie pernicioasă, o maladie a sîngelui însoțită de tulburări nervoase.

Vitamina B_{12} derivă de la un sistem macrociclic numit *corină*, care conține patru atomi de azot. Derivații acestui compus se numesc *corinoide*. Toate corinoidele găsite pînă în prezent în natură conțin catene laterale de acid propionic și acid acetic, în aceleași poziții ca în porfirinele III, în special în uroporfirina III (p. 599). Spre deosebire de uroporfirina III, corinoidele conțin în inelul C un metil în locul unui rest de acid acetic. Afară de aceasta corinoidele conțin șase metili suplimentari (subliniați în formulă). Toate corinoidele naturale sînt complecși ai cobaltului. Metalul este legat strîns, încît nu poate fi eliminat fără distrugerea moleculelor.



Acid cobirinic

Corinoidele sînt derivaţi ai unui acid heptacarboxilic numit *acid cobirinic*. În corinoidele naturale, carboxilii acidului cobirinic sînt parţial sau total amidificaţi. În vitamina B_{12} şase din carboxilii acidului cobirinic sînt amidificaţi ca grupe $CONH_2$, iar al şaptelea este amidificat cu grupa NH_2 din D(—)-aminopropanol ($NH_2CH_2CH(OH)CH_3$). Grupa OH din acest alcool este legată, prin intermediul unui rest de acid fosforic, de N-glicozida



Vitamina B_{12} : X = CN

Coenzima-vitamină B_{12}:

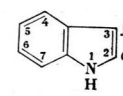
5,6-dimetil-benzimidazolului. Al doilea atom de azot al inelului imidazolic este coordinat cu cobaltul; a şasea poziţie coordinativă a cobaltului (octaedric) este legată de o grupă cian. Structura vitaminei B_{12} a fost stabilită prin analiză cristalografică cu raze X, o realizare excepţională a acestei metode (D. Crowfoot-Hodkin, 1955).

Sinteza totală a vitaminei B_{12}, care a durat mulţi ani, a fost anunţată recent (R. B. Woodward, A. Eschenmoser, 1972).

Derivatul cian al vitaminei B_{12} este un produs artificial ce se formează în cursul operaţiilor de izolare şi purificare. Dacă se evită contactul cu ioni cian, în cursul acestor operaţii, se izolează o formă hidratată. Aceasta fiind mai activă, ea este utilizată în prezent, în locul formei cian, ca medicament. Forma naturală a vitaminei B_{12} este aceea a unei *coenzime*, cu un rest de adenosină legat de cobalt în locul grupei cian. Coenzima-vitamină B_{12}, legată de enzime specifice (proteine) uneori în colaborare cu coenzima A, catalizează numeroase reacţii biologice, între altele metilarea homocisteinei la metionină.

4. GRUPELE INDOLULUI, CARBAZOLULUI ŞI IZOINDOLULUI

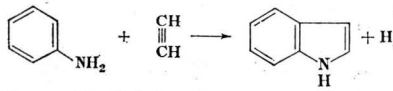
Benzopirolul sau *indolul* se întîlneşte în natură, mai ales sub formă de derivaţi. Indolul liber a fost identificat, în mici cantităţi, în unele uleiuri eterice, de ex. în cel de flori de portocal. În proporţie ceva mai mare se găseşte în gudroanele cărbunilor de pămînt, din care se extrage industrial (3—5% în fracţiunea cu p.f. 220—260°).


Indol

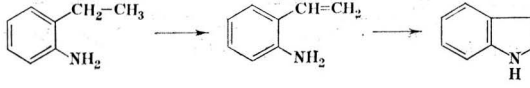
Printre derivaţii indolului, cel mai de mult cunoscut este *indigoul*. Cercetarea indigoului a condus pe Adolf Baeyer (1860—1870) la studiul indolului şi al multor compuşi înrudiţi cu el. Cel mai răspîndit şi mai important derivat al indolului este însă *triptofanul*, un amino-acid nelipsit din majoritatea proteinelor. Toţi compuşii indolului ce se găsesc în natură provin din triptofan prin diferite modificări biochimice. În sfîrşit, au fost izolaţi din plante numeroşi alcaloizi, printre care unii cu mare importanţă terapeutică, şi care conţin un nucleu indolic.

Metode de preparare. 1. Indolul a fost obţinut prima oară din *oxindol*, prin metoda distilării cu pulbere de zinc (A. Baeyer, 1866). Se poate izola relativ uşor indol pur din gudroane.

2. *a.* În laborator, indolul se poate obţine trecînd vapori de anilină împreună cu acetilenă, printr-un tub încălzit la 700° (R. Majima, 1922):

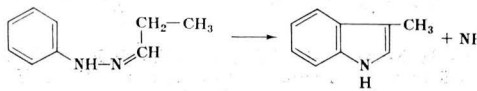


b. O metodă cu aplicaţii industriale constă în dehidrociclizarea *o*-etilanilinei, la 650°, în prezenţa unor catalizatori de Cr sau SiO_2 (Dupont de Nemours, 1946):



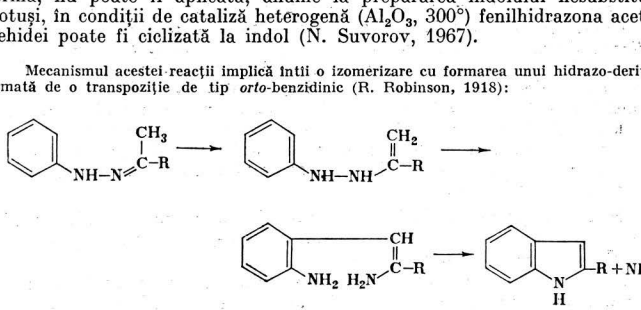
Reacţia prezintă multe analogii cu dehidrociclizarea alcanilor la hidrocarburi aromatice (v. vol. I).

3. *Sinteza derivaţilor indolului după Emil Fischer* (1886) este metoda cu cele mai variate aplicaţii pentru obţinerea omologilor indolului. Reacţia constă în încălzirea fenilhidrazonelor aldehidelor sau cetonelor alifatice, cu clorură de zinc, la 180—200°:


Fenilhidrazona propionaldehidei — β-Metilindol (Scatol)

Din fenilhidrazona acetonei se formează, în mod asemănător, α-metilindolul. Se pot folosi și fenilhidrazone substituite în nucleul benzenic, precum și fenilhidrazone obținute indirect prin metoda Japp-Klingemann (v. acolo). Clorura de zinc poate fi înlocuită prin acizii sulfuric sau clorhidric, în soluție de etanol sau de acid acetic. Într-un singur caz metoda, în această formă, nu poate fi aplicată, anume la prepararea indolului nesubstituit. Totuși, în condiții de cataliză heterogenă (Al_2O_3, 300°) fenilhidrazona acetaldehidei poate fi ciclizată la indol (N. Suvorov, 1967).

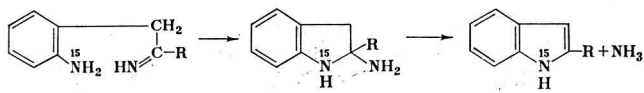
Mecanismul acestei reacții implică întîi o izomerizare cu formarea unui hidrazo-derivat, urmată de o transpoziție de tip *orto*-benzidinic (R. Robinson, 1918):



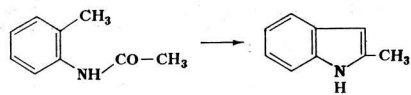
Mecanismul acesta a fost confirmat prin folosirea de fenilhidrazină cu azot marcat, obținută pe calea următoare:

$$C_6H_5CONH_2 \longrightarrow C_6H_5{}^{15}NH_2 \longrightarrow C_6H_5NH-{}^{15}NH_2$$

S-a dovedit astfel că atomul marcat rămîne în molecula indolului. În locul diaminei din schema de mai sus, se propune o imină izomeră cu ea (C. F. H. Allen, 1943):

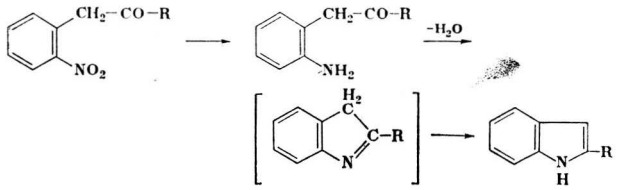


4. Derivații N-acilați ai *o*-toluidinei trec în derivați α-alchilați ai indolului la încălzire cu etoxid de sodiu, la 370°, în absența aerului (W. Madelung, 1912):



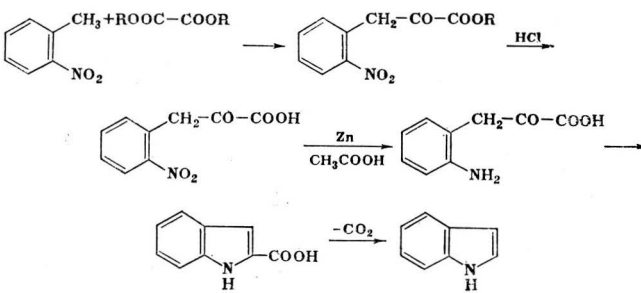
Pornind de la N-formil-*o*-toluidină se obține indol, însă numai dacă se întrebuințează drept catalizator amidura de sodiu (M. A. Verley, 1924) sau mai bine *terț*-butoxidul de potasiu (F. T. Tyson, 1941).

5. *a.* *o*-Nitrobenzil-cetonele dau ușor la reducere, în locul amino-cetonelor prevăzute, 2-alchil-indoli rezultați din condensarea intramoleculară a acestora (reacția Baeyer-Jackson, 1880):

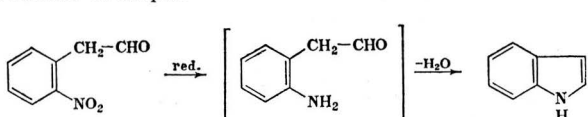


Următoarele metode sintetice pot fi considerate ca variante ale acestei reacții.

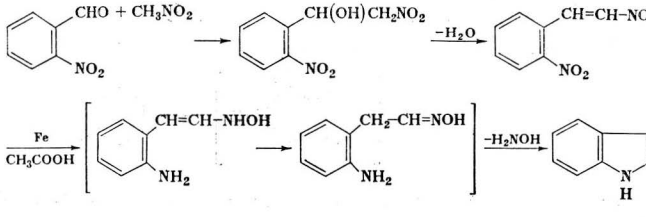
b. *o*-Nitrotoluenul se condensează cu esterul acidului oxalic, în prezența etoxidului de sodiu, dînd esterul acidului *o*-nitrofenil-piruvic. Prin hidroliză și reducere se obține acidul *o*-aminofenil-piruvic care se ciclizează chiar în condițiile reacției de reducere. Acidul indol-2-carboxilic se decarboxilează la încălzire (A. Reissert, 1897):



c. Dacă *o*-nitrofenil-acetaldehida ar fi o substanță ușor de obținut, următoarea sinteză a indolului (și a derivaților săi substituiți în nucleul benzenic) ar fi deosebit de simplă:

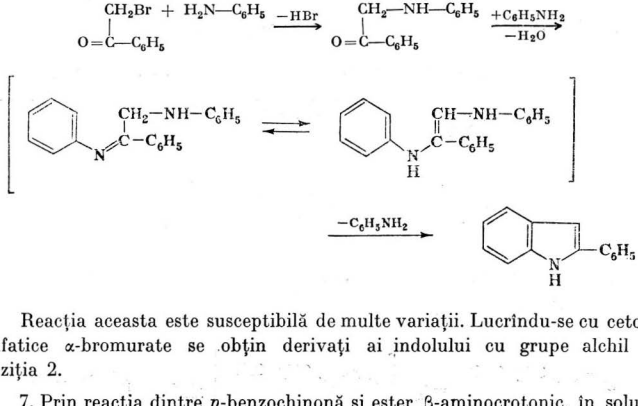


Oxima acestei aldehide se formează ușor prin reducerea blîndă a *o*,ω-dinitrostirenului (vol. I); ea nu poate fi însă izolată căci în locul ei se obține direct indol (Neniţescu, 1925):



Aplicarea acestei reacţii la *o*,ω-dinitrostireni substituiţi constituie sinteza cu cele mai largi aplicaţii, dintre ciclizările reductive. Reducerea se poate face şi cu paladiu pe cărbune.

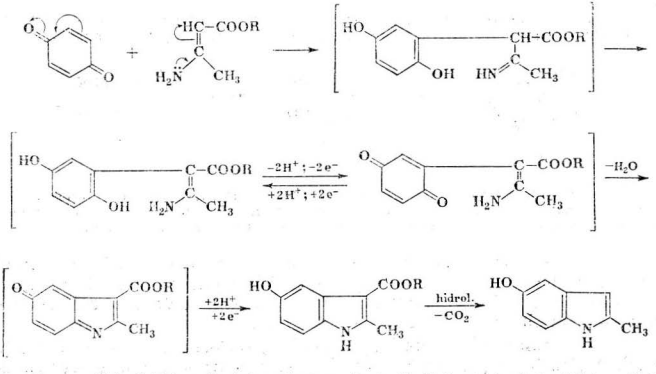
6. Prin încălzirea bromacetofenonei cu un exces de anilină, se obţine 2-fenilindol. Reacţia este catalizată de acizi şi decurge în modul următor (A. Bischler, 1892):



Reacţia aceasta este susceptibilă de multe variaţii. Lucrîndu-se cu cetone alifatice α-bromurate se obţin derivaţi ai indolului cu grupe alchil în poziţia 2.

7. Prin reacţia dintre *p*-benzochinonă şi ester β-aminocrotonic, în soluţie de acetonă, se obţine un derivat al 2-metil-5-hidroxiindolului (Neniţescu, 1929; Neniţescu şi D. Răileanu, 1965). Reacţia decurge prin atacul nucleofil al amino-

esterului asupra chinonei. Rezultă un imino-derivat, care suferă următoarele transformări:

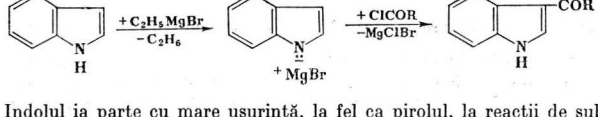


Derivații de 5-hidroxiindol au fost mult studiați, în parte datorită înrudirii lor structurale cu serotonina și melanina (v. acolo).

Proprietăți, reacții și derivați. *Indolul* cristalizează în foițe lucitoare, cu p.t. 52°; p.f. 253°. Indolul, chiar purificat, are un miros neplăcut; adăugat însă, în proporție foarte mică, în esențe de flori, accentuează în mod favorabil parfumul acestora. (Scatolul are, chiar diluat, un miros extrem de neplăcut.)

Inelul pirolic din molecula indolului este mult mai reactiv decît cel benzenic; de aceea indolul se aseamănă, în multe dintre reacțiile sale, cu pirolul. Ca și acesta, se polimerizează sub influența acizilor minerali, dînd *diindol.*

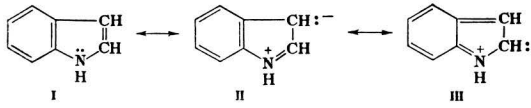
Indolul formează cu metalele alcaline și cu compușii organo-magnezieni compuși metalici, prin înlocuirea atomului de hidrogen de la azot, întocmai ca pirolul. Acești compuși reacționează cu cloruri acide dînd cetone:



Indolul ia parte cu mare ușurință, la fel ca pirolul, la reacții de substituție, cum sînt reacția cu esterul diazoacetic, cuplarea cu compuși diazoici aromatici și reacția Mannich; de asemenea, omologii indolului formează aldehide după metoda Gattermann-Fischer. În toate aceste reacții, spre deose-

bire de pirol, substituția se produce în poziția β și, numai dacă aceasta este ocupată, în poziția α.

Comportarea aceasta a indolului se explică printr-un efect de conjugare specific al acestei combinații, care poate fi reprezentat prin următoarele structuri (comparați cu pirolul):



I II III

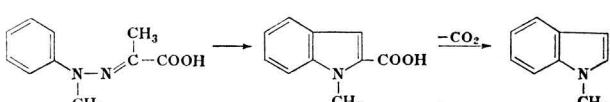
Este evident că structura II este favorizată față de III, căci aceasta din urmă implică și nucleul benzenic într-o formă *orto*-chinoidă, pentru a cărei formare se pierde o parte din energia sa de conjugare. De aceea, densitatea maximă de electroni se află în poziția β.

Indolul se transformă prin oxidare cu acid monopersulfuric, cu clorură ferică sau chiar numai cu aer în prezență de bisulfit de sodiu, foarte ușor, în indigo. Prin topire cu hidroxid de potasiu la 200° se produce o deschidere a inelului pirolic cu formare de *o*-toluidină.

Indolul suferă reacții de lărgire de ciclu, analoage cu cele observate la pirol. Astfel, la prepararea β-indolaldehidei prin tratarea indolului cu cloroform și hidroxid de sodiu, după metoda Reimer și Tiemann, se formează, ca produs secundar, 3-clorchinolina.

Indolul, atît în soluție cît și ca vapori, colorează în roșu o surcea de brad înmuiată în acid clorhidric. De asemenea dă, cu o soluție acidă de *p*-dimetilamino-benzaldehidă (reactivul lui Ehrlich), reacția de culoare caracteristică a nucleului pirolic.

Metil-indoli. 1-*Metilindolul*, N-metilindolul (p.f. 239°) se obține prin decarboxilarea acidului 1-metilindol-2-carboxilic, care la rîndul său se prepară din N-metil-fenilhidrazona acidului piruvic (E. Fischer):

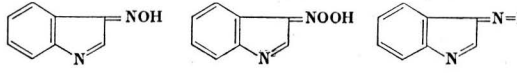


Prin reacții similare se obțin N-etil- și N-fenilindolii.

2-*Metilindolul* (metilcetol) (p.t. 59°) se obține prin metodele indicate mai sus, din fenilhidrazona acetonei și din *o*-nitrobenzil-metil-cetonă. Supus topirii alcaline, 2-metilindolul trece în acid indol-2-carboxilic; oxidarea cu permanganat duce la acidul N-acetilantranilic. La trecere prin tuburi încălzite la 700°, 2-metilindolul se transformă, prin lărgire de ciclu, în chinolină.

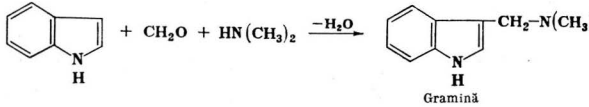
3-*Metilindolul* (scatol) (p.t. 95°) se găseşte în cantităţi mici în fecale şi se obţine sintetic din fenilhidrazona propionaldehidei. Din gudroanele cărbunilor de pământ au fost izolaţi metil-indolii cu grupe CH_3 în poziţiile 2, 3, 4, 5 şi 7.

Derivaţi ai indolului. Indolul şi derivaţii săi cu poziţia β liberă reacţionează cu acidul azotos (nitrit de sodiu şi acid acetic sau mai bine nitrit de amil şi etoxid de sodiu) şi dau 3-*nitrozo-indoli*. În mod similar se obţin din indoli, nitrat de etil şi etoxid de sodiu 3-nitro-indoli. Aceştia au probabil structura de izonitrozo- şi de *aci*-nitro-derivaţi derivînd de la forma indoleninică (v. mai departe):



Prin reducerea 3-nitrozo-derivaţilor se obţin 3-*amino-indoli*, care dau prin tratare cu acid azotos *diazo-derivaţi* remarcabil de stabili.

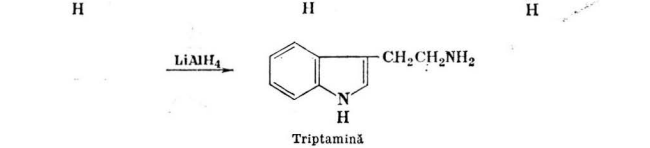
Gramina, 3-[N-dimetilaminometil]-indolul, un alcaloid izolat din orz încolţit şi din alte graminee, se obţine uşor din indol, formaldehidă şi dimetilamină, prin reacţie Mannich (v. vol. I):



Gramină

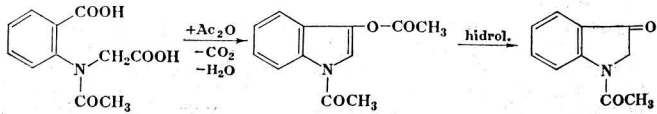
Gramina, atît ca atare cît şi sub forma iodmetilatului ei, serveşte ca materie primă în sinteza triptofanului şi a altor compuşi (restul dimetilamino poate fi uşor deslocuit prin atacul reactanţilor electrofili).

Triptamina, 3-[2-aminoetil]-indolul, unul din produşii de degradare biologică a triptofanului (p. 384) se obţine şi din alcaloidul stricnină, prin descompunere cu alcalii tari. Triptamina a fost obţinută sintetic pe diferite căi: *a.* prin condensarea indolului cu clorură de oxalil şi reducerea amidei acidului indolilglioxilic obţinut (Speeter şi Anthony, 1954):



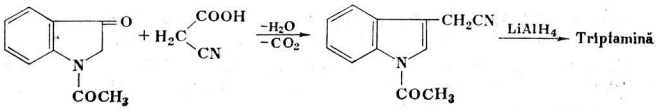
Triptamină

b. O altă sinteză simplă pornește de la O,N-diacetilindoxil care se obține prin încălzirea acidului N-acetil-fenilglicin-*o*-carboxilic cu anhidridă acetică. Prin hidroliză cu baze slabe, O,N-diacetilindoxilul trece în N-acetilindoxil:



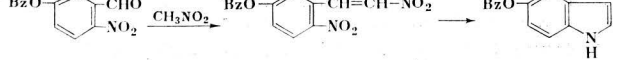
Acid N-acetil-fenilglicin-*o*-carboxilic O,N-Diacetilindoxil N-Acetilindoxil

Prin condensare cu acid cianacetic, N-acetilindoxilul dă nitrilul acidului N-acetil-indolilacetic. Prin reducerea acestuia cu hidrură de litiu-aluminiu (în cursul căreia se elimină și grupa N-acetil) se obține triptamina (Nenițescu și D. Răileanu, 1958):

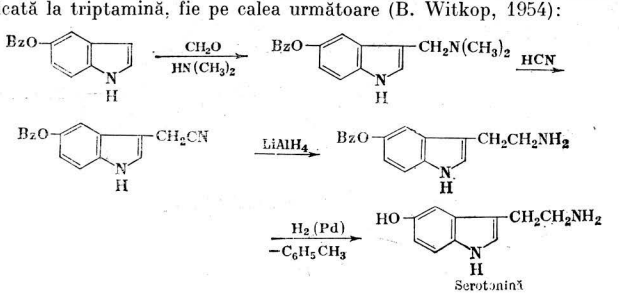


În același scop se poate utiliza nitrilul acidului indolilacetic, obținut din gramină (v. mai departe).

Serotonina, 5-hidroxitriptamina, recunoscută ca agentul vasoconstrictor din serul sanguin, joacă un rol important în funcțiunea sistemului nervos central. Serotonina a fost sintetizată pe diferite căi, de ex. din 5-benziloxi-2-nitrobenzaldehidă, prin ciclizare după o metodă expusă mai sus. Se obține întîi 5-benziloxiindolul (Bz = $C_6H_5CH_2$):

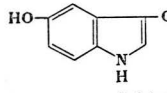


Transformarea acestuia în serotonină se poate efectua fie prin metoda *a* indicată la triptamină, fie pe calea următoare (B. Witkop, 1954):



O a treia sinteză a serotoninei pornește de la 5-benziloxi-N-acetilindoxil și folosește reacții similare acelor expuse mai sus în sinteza *b* a triptaminei (Nenițescu și Răileanu, 1958).

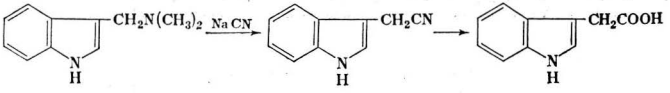
Bufotenina, derivatul dimetilat al serotoninei, a fost izolată din secreția veninoasă a broaștei rîioase și din planta sud-americană *Piptodenia peregrina*, care este folosită de indigenii din acea regiune pentru efectul ei halucinogenic. Efectul fiziologic este probabil acela al unui antagonist al serotoninei.



Bufotenină

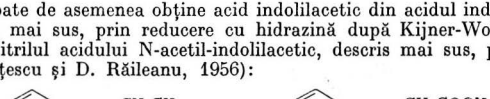
Acidul 3-indolilacetic se formează din triptofan, alături de indol și scatol, sub acțiunea bacteriilor de putrezire și se găsește în mici cantități în urina normală a omului. A fost de asemenea izolat din diferite plante, atît inferioare (drojdii și fungi) cît și superioare (porumb, coleoptile de ovăz). Acidul indolilacetic are asupra plantelor tinere sau a ramurilor în curs de creștere efectul unui hormon vegetal al creșterii (auxină) și a fost numit de aceea heteroauxină (F. Kögl). Din cauza aceasta se utilizează acid indolilacetic în agricultură ca stimulator de creștere, servind în special la dezvoltarea rădăcinilor în butășire și la transplantarea arborilor.

O sinteză a acidului indolilacetic pornește de la gramină, care tratată cu cianură de sodiu dă nitrilul respectiv (Snyder și Pilgrim):

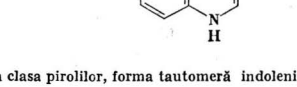


Gramină Acid indolilacetic

Se poate de asemenea obține acid indolilacetic din acidul indolilglioxilic menționat mai sus, prin reducere cu hidrazină după Kijner-Wolff (vol. I) sau din nitrilul acidului N-acetil-indolilacetic, descris mai sus, prin hidroliză (Nenițescu și D. Răileanu, 1956):

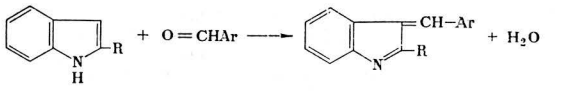


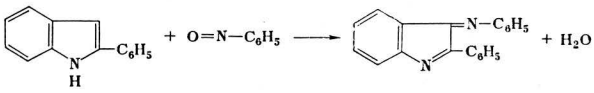
Indolenine. Întocmai ca și în clasa pirolilor, forma tautomeră indoleninică (II) a indolului (I) nu există în stare liberă:



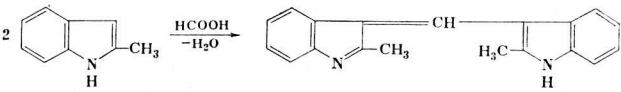
I II

Se cunosc însă numeroşi derivaţi ai formei II, rezultaţi din I, prin reacţii decurgînd cu deplasarea dublei legături. Un exemplu este formarea izonitrozo-indolilor prin acţiunea acidului azotos. În mod similar se condensează indolii cu aldehide şi cu nitrozo-derivaţi aromatici:

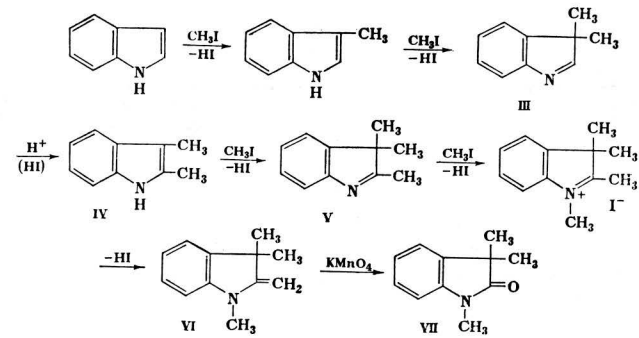




Indolii cu poziţiile β libere se condensează cu acidul formic, în prezenţa unui acid mineral, şi dau coloranţi metenici, analogi celor din seria pirolului:

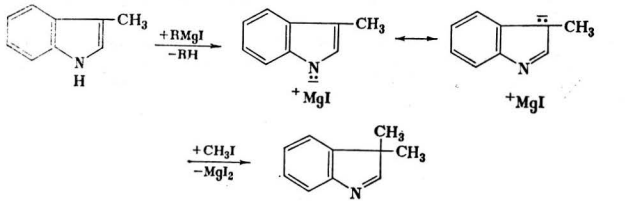


Metilarea indolului cu iodură de metil (E. Fischer) este o reacţie complexă. Fie că se porneşte de la indol, de la 2-metilindol, 3-metilindol sau 2,3-dimetilindol, se obţin aceiaşi derivaţi indoleninici V şi VI (care însă la început au fost formulaţi greşit ca derivaţi ai dihidrochinolinei). Intermediar are loc o transpoziţie intramoleculară (III → IV). Unul din produşii finali, trimetilmetilenindolina (VI), a fost transformat prin oxidare în 1,3,3-trimetiloxindolul VII (Ciamician):

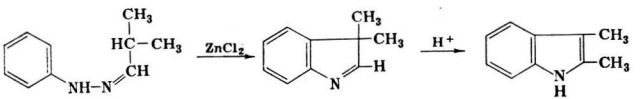


Diferitele stadii ale acestui proces, redate mai sus, nu au fost deslușite decît după multe ocoluri, în urma unor cercetări amănunţite (Ciamician, Plancher, Brunner şi alţii), printre care menţionăm citeva mai semnificative.

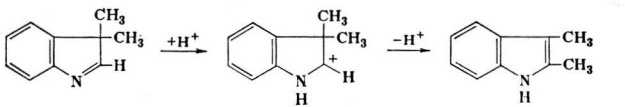
Prin tratarea compusului magnezian al unui 3-alchil-indol cu un derivat halogenat reactiv se obține o 3,3-dialchil-indolenină. Astfel, din scatol se obține 3,3-dimetilindolenină (Hoschino, 1932):



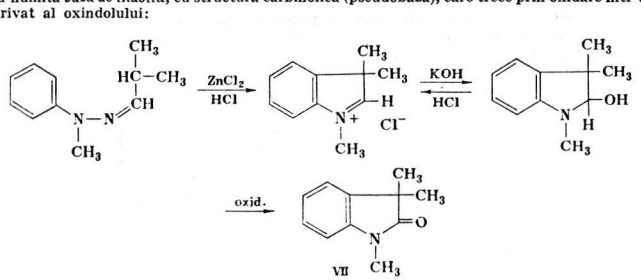
3,3-Dimetilindolenina se obține ușor printr-o sinteză Fischer modificată, încălzindu-se fenilhidrazona aldehidei izobutirice cu clorură de zinc (Brunner, 1895):



Pe lîngă 3,3-dimetilindolenină se formează în această reacție și 2,3-dimetilindol, care provine dintr-o transpoziție Wagner-Meerwein de un tip special (v. formularea de mai sus III → IV) („transpoziția Plancher"):



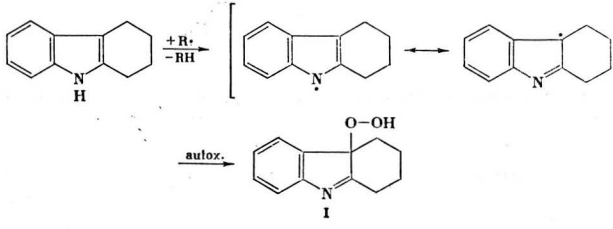
Neprevăzut este faptul că N-metil-fenilhidrazona aldehidei izobutirice dă și ea o indolenină, însă numai sub forma unei sări; la tratarea acesteia cu un hidroxid alcalin se obține o așa-numită *bază de indoliu*, cu structură carbinolică (pseudobază), care trece prin oxidare într-un derivat al oxindolului:



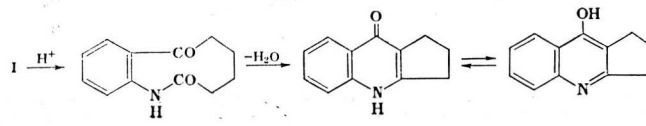
Acest compus din urmă este identic, după cum se vede, cu trimetiloxindolul VII descris mai sus.

Indoleninele, spre deosebire de indoli, sînt substanţe bazice. La conservare îndelungată se polimerizează. Prin hidrogenare trec în indoline, iar sub influenţa acizilor suferă transpoziţie Plancher.

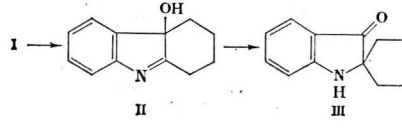
Rolul important jucat de formele indoleninice în chimia indolului reiese din numeroasele lor reacţii. Vom menţiona *autoxidarea omologilor indolului*, alegînd ca exemplu *tetrahidrocarbazolul*. Compusul acesta absoarbe uşor oxigen din aer (cel mai bine în prezenţa platinei) şi dă un *hidroperoxid* frumos cristalizat:



Acest hidroperoxid este relativ stabil în stare uscată. În dizolvanţi polari, chiar în cursul recristalizării, el suferă o transpoziţie care aminteşte pe aceea a hidroperoxidului 9-*trans*-decalinei (vol. I) şi dă o dicetonă cu ciclu lărgit. Aceasta trece sub acţiunea alcaliilor, prin condensare crotonică intramoleculară, într-un derivat de chinolină (care se obţine şi direct din I şi alcalii):

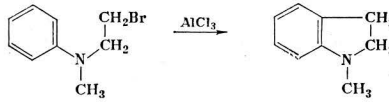


Prin hidrogenare blîndă, hidroperoxidul I trece într-un alcool terţiar instabil (II), care se transformă uşor sub acţiunea acizilor, bazelor, căldurii şi a anhidridei acetice într-un spiran al indoxilului (III):

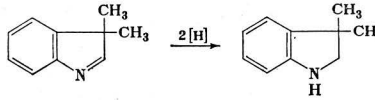


Indoline. *Indolina* (2,3-*dihidroindolul*) se obţine cel mai bine prin hidrogenarea catalitică a indolului cu cupru-crom-oxid la 180° şi 250 at. De asemenea se pot obţine atît indolină

cît şi numeroşi derivaţi ai ei prin sinteze de ciclu. Astfel, N-metilindolina se poate obţine printr-o sinteză Friedel-Crafts intramoleculară:



3,3-Dimetilindolina se obţine prin reducerea 3,3-dimetilindoleninei cu sodiu şi alcool:



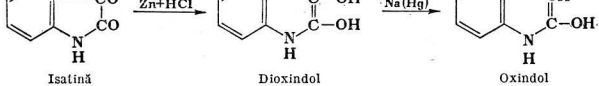
Indolinele sînt baze mai tari decît indolii şi nu au caracter aromatic.

Oxindoli. Oxindolul există într-o singură formă, dar poate reacţiona în două forme tautomere:

2-Hidroxiindol (formă indolică) — Oxindol — 2-Cetoindolină (formă lactamică)

Spectrul de absorbţie în ultraviolet al oxindolului este mult asemănător cu al 1,3,3-trimetiloxindolului şi cu al 1-metiloxindolului. S-a tras de aici concluzia că oxindolul liber există în forma lactamică. Concluzia aceasta este întărită prin cercetarea spectrelor în infraroşu ale mai multor derivaţi ai oxindolului. În reacţia Zerevitinov, 1-metiloxindolul şi 1,3-dimetiloxindolul consumă cîte un mol de CH_3MgI şi degajă un mol de CH_4; oxindolul şi 3-metiloxindolul consumă doi moli de reactiv şi degajă doi moli de gaz, aşa cum este de prevăzut pe baza formulei indolice.

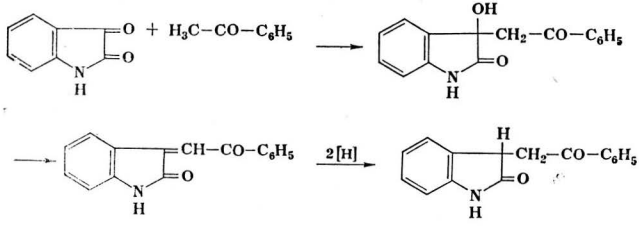
Metode de preparare. 1. Oxindolul a fost obţinut întîia oară prin reducerea isatinei. Reacţia aceasta se efectuează în două stadii (A. Baeyer, 1866):



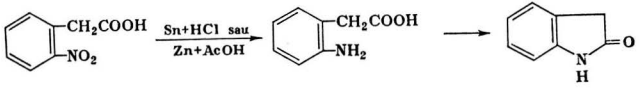
Isatină — Dioxindol — Oxindol

Se poate obţine oxindol din isatină şi prin încălzirea 3-hidrazonei acestui compus (reacţie Kijner-Wolff).

Isatina se condensează cu componente metilenice reactive, după schema aldolică și crotonică. Prin reducerea produșilor de condensare obținuți, se obțin derivați β-substituiți ai oxindolului, de exemplu:

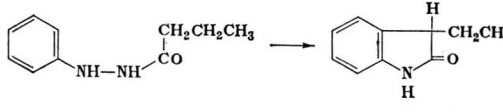


2. Oxindolul poate fi considerat ca lactama acidului *o*-aminofenil-acetic. Prin hidroliză cu alcalii el trece în sărurile acestui acid. Acidul *o*-aminofenil-acetic nu poate exista în stare liberă; preparat prin sinteză, el se transformă spontan în oxindol (Baeyer, 1878):

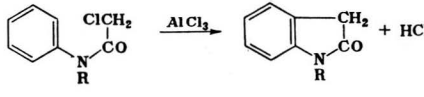


Pe calea aceasta se pot obține și derivați ai oxindolului cu substituenți în nucleul benzenic.

3. Printr-o modificare a sintezei lui Fischer a indolului se pot obține derivați mult variați ai oxindolului (Brunner, 1896), de exemplu:

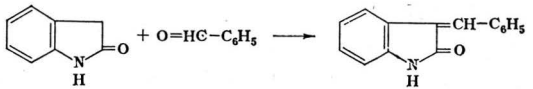


4. Anilidele acizilor α-halogenați se pot cicliza printr-o reacție Friedel-Crafts internă (Stollé, 1914) (R = H, alchil sau aril):



Proprietăți. Oxindolul formează cristale incolore cu p.t. 127°, solubile în alcalii (comportare de fenol). Se oxidează ușor la aer și dă dioxindol; de asemenea reduce soluția amoniacală de săruri de argint.

Grupa CH_2 din oxindol este reactivă și ia parte la numeroase reacții de condensare. Cu acid azotos se formează un izonitrozo-derivat (*isatoxima*); cu aldehide aromatice se obțin produși de condensare colorați:



Indoxili. Indoxilul, 3-hidroxiindolul, se transformă extrem de ușor prin oxidare în indigo. Multe sinteze ale indigoului nu sînt de fapt decît sinteze ale indoxilului, iar prepararea indoxilului a fost de multe ori studiată numai în vederea obținerii indigoului. De aceea metodele de preparare ale indoxilului vor fi descrise o dată cu ale indigoului.

Indoxilul formează cristale galbene cu p.t. 85°, nestabile, cu o mare tendință de a se rezinifica, în special în prezența acizilor. Datorită caracterului său fenolic se dizolvă în hidroxizii alcalini; soluția alcalină astfel obținută se autoxidează momentan la aer, depunînd indigo.

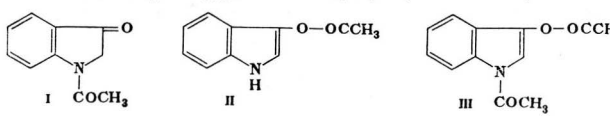
În reacțiile sale, indoxilul se comportă ca un compus tautomer:

3-Hidroxiindol Indoxil 3-Cetoindolină

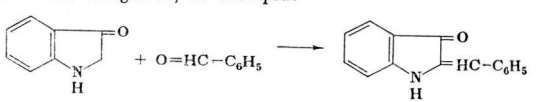
Din spectrele în infraroșu și de rezonanță magnetică nucleară, rezultă că indoxilul are structură de 3-cetoindolină (G. W. Kirby, 1965).

Indoxilul poate fi redus la indol, cel mai bine catalitic.

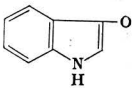
Acetilarea indoxilului liber cu anhidridă acetică duce la N-acetilindoxil (I); în prezența alcaliilor se obține însă O-acetilindoxil (II). Acetilarea energică, în prezența acetatului de sodiu, duce la O,N-diacetilindoxil (III). Acest compus din urmă se poate obține și din acid N-acetil-fenilglicin-*o*-carboxilic cu anhidridă acetică (p. 614); prin hidroliză parțială, cu baze slabe, III trece în I.



Grupa CH_2 în indoxil este deosebit de reactivă. Ea se poate condensa cu acid azotos, cu nitrozo-derivați aromatici și cu aldehide sau cetone, formînd așa-numite *indogenide*, de exemplu:



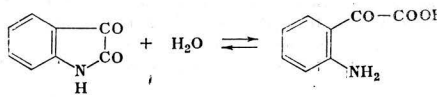
Esterul sulfuric al indoxilului, *indicanul*, se găseşte în mici cantităţi, ca sare de potasiu, în urina normală a mamiferelor. Pentru identificarea acestei substanţe se hidrolizează grupa sulfurică, prin fierbere cu acizi, şi se oxidează indoxilul în indigo, cu clorură ferică. Indicanul acesta animal, diferit de indicanul vegetal (p. 623), este un produs de detoxicare a indolului.



Indican (animal)
(sare de potasiu)

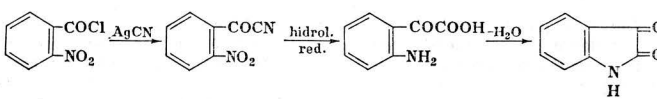
Isatina (2,3-*dicetoindolina*) a jucat un rol important în lucrările clasice privitoare la structura indigoului. Mai tîrziu a dobîndit importanţă tehnică. Isatina a fost obţinută, întîia oară, prin oxidarea energică a indigoului cu acid cromic sau azotic (Laurent, Erdmann, 1841).

Isatina este lactama *acidului o-amino-fenilglioxilic*. Prin hidroliză alcalină se transformă în acest acid, numit şi *acid isatinic*:

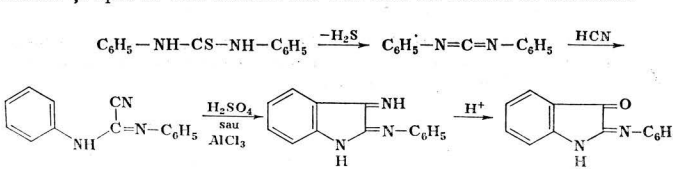


Isatină Acid isatinic

Invers, acidul isatinic are o tendinţă pronunţată de a se cicliza, trecînd în isatină. Reacţia aceasta are loc la simpla încălzire a acidului isatinic, în soluţie apoasă, acidă. Pe această reacţie se bazează o veche sinteză a isatinei (Claisen, 1879):



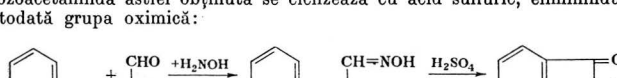
O sinteză tehnică a isatinei (Sandmeyer, 1903) porneşte de la difeniltiouree (tiocarbanilidă, vol. I). Această substanţă tratată cu carbonat bazic de plumb elimină hidrogen sulfurat şi dă difenilcarbodiimida, care adiţionează acid cianhidric. Produsul obţinut se ciclizează prin tratare cu sulfură de amoniu şi apoi cu acid sulfuric sau mai bine cu clorură de aluminiu:



Isatin-anil

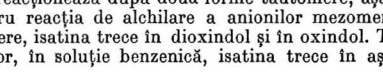
Se obţine astfel *isatin-anilul*, care se poate transforma în isatină prin hidroliză acidă.

O altă sinteză a isatinei (Sandmeyer, 1919) constă în tratarea anilinei cu cloral şi apoi cu hidroxilamină (sau mai exact cu o soluţie de bisulfit de sodiu şi azotit de sodiu, care conţine acid hidroxilamin-disulfonic). Izonitrozoacetanilida astfel obţinută se ciclizează cu acid sulfuric, eliminîndu-se totodată grupa oximică:



Isatina cristalizează în prisme roşii-cărămizii, cu p. t. 200°. Hidroxidul de sodiu rece o dizolvă, dînd o soluţie violetă. Cu hidroxizii alcalini, la cald, se formează sărurile acidului isatinic, precum s-a mai spus. Ca şi hidroxiindolii, isatina reacţionează după două forme tautomere, aşa cum s-a arătat în alt loc pentru reacţia de alchilare a anionilor mezomeri (p. 91).

Prin reducere, isatina trece în dioxindol şi în oxindol. Tratată cu pentaclorură de fosfor, în soluţie benzenică, isatina trece în aşa-numita *clorură de isatină:*

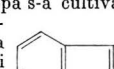


Acest compus se transformă în indigo, prin reducere cu acid iodhidric sau cu zinc în acid acetic.

Grupa CO din poziţia β este mai reactivă decît aceea din poziţia α şi poate lua parte la numeroase reacţii de condensare. Cu hidroxilamină, isatina formează o β-oximă (isatoxima), iar cu hidrazinele dă hidrazone. Grupa β-cetonică reacţionează de asemenea normal cu compuşi organo-magnezieni, dă reacţia Reformatski şi se condensează cu fenoli şi cu compuşi posedînd o grupă CH_2 activă (v. mai departe „Indigoidele").

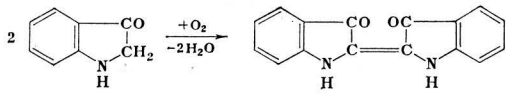
Indigoul *(indigotina)* era cunoscut, în antichitate, în Egipt şi în India şi a fost descris de Plinius. În secolul al XVI-lea, după descoperirea drumului Indiilor, a fost introdus şi în Europa.

Plantele folosite pentru obţinerea indigoului fac parte din genul indigofera *(I. tinctoria, I. anil)* şi cresc în India. În Europa s-a cultivat în secolul al XVIII-lea o plantă producătoare de indigo, drobuşorul sau cardama *(Isatis tinctoria)*. Sinteza tehnică a indigoului, realizată la sfîrşitul secolului al XIX-lea, a mărit încă importanţa acestui colorant frumos şi rezistent. Abia în timpul din urmă, indigoul a început să cedeze locul altor coloranţi sintetici.



Indican (vegetal)

În plantă, indigoul se găseşte sub forma glucozidei indoxilului, numită *indican*. Prin macerarea plantelor sfărîmate cu apă, se produce hidroliza indicanului. Reacţia aceasta este provocată de o enzimă conţinută în plantă; indoxilul pus în libertate se oxidează apoi cu oxigenul din aer, dînd indigo:



Indoxil Indigo

Oxidarea indoxilului are loc cu randament aproape cantitativ. Indigoul natural conţine, alături de cantităţi variabile de indigo propriu-zis, indirubina (v. mai departe), gume şi alte impurităţi. Produsul sintetic are avantajul de a avea o compoziţie uniformă.

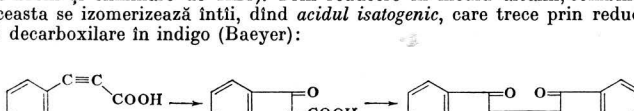
Studiul chimic al indigoului a fost început în 1826, cînd s-a obţinut întîia oară anilina din indigo, prin distilare uscată distructivă. În 1841 s-a preparat, prin oxidarea indigoului, isatina. Structura indigoului a fost stabilită apoi prin cercetările clasice ale lui Adolf Baeyer (1865—70 şi 1878—83) şi confirmată prin mai multe sinteze.

Sinteze. Se cunosc peste treizeci de sinteze ale indigoului, dintre care vom menţiona cîteva mai caracteristice.

1. O sinteză parţială a indigoului a fost realizată prin reducerea clorurii de isatină (obţinută din isatină; v. mai sus) cu zinc şi acid acetic (Baeyer, 1870).

Indigoul se formează şi la oxidarea indolului cu ozon sau cu clorură ferică. Reacţia aceasta precum şi uşoara formare din indoxil dovedesc că indigoul reprezintă o stare de oxidare deosebit de stabilă.

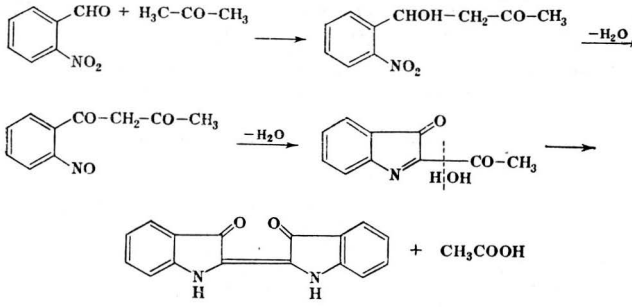
2. Prima sinteză totală a indigoului a fost realizată pornindu-se de la *acidul o-nitrofenil-propiolic* (preparat din acidul *o*-nitrocinamic, prin adiţie de brom şi eliminare de HBr). Prin reducere în mediu alcalin, combinaţia aceasta se izomerizează întîi, dînd *acidul isatogenic*, care trece prin reducere şi decarboxilare în indigo (Baeyer):



Acid o-nitrofenil-propiolic Acid isatogenic Indigo

3. *o*-Nitrobenzaldehida dă prin condensare cu acetonă „cetona *o*-nitrofenil-lactică". Prin tratare cu hidroxid de sodiu, combinaţia aceasta trece,

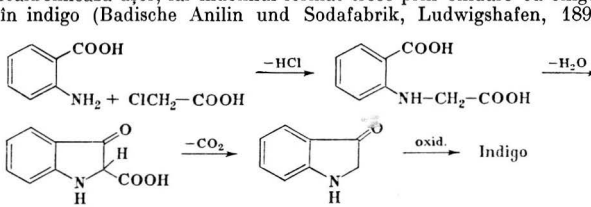
cu randament aproape cantitativ, în indigo, eliminînd acid acetic (Baeyer). Intermediar are loc o oxidare intramoleculară datorită grupei nitro:



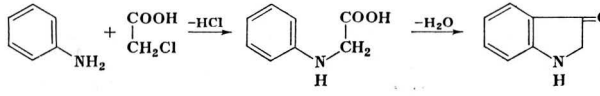
Indigo

Aceste sinteze nu au putut fi aplicate pe scară industrială, din cauza greutății de a se procura materiile prime. Următoarele două sinteze, descoperite ambele de Heumann (1890), au fost adaptate cîțiva ani mai tîrziu pentru producția industrială. Cea dintîi pornește de la acidul antranilic, deci de la naftalină prin intermediul anhidridei ftalice; cea de-a doua, de la anilină, adică în ultima analiză de la benzen, prin intermediul nitrobenzenului.

4. Prin condensarea acidului antranilic cu acid cloracetic, se obține *acidul fenilglicin-orto-carboxilic*. La topirea acestuia cu hidroxid de sodiu ia naștere, prin ciclizare, acidul indoxil-α-carboxilic (acidul indoxilic). Acest acid cetonic se decarboxilează ușor, iar indoxilul format trece prin oxidare cu oxigen din aer în indigo (Badische Anilin und Sodafabrik, Ludwigshafen, 1897):



5. N-*Fenilglicocolul (fenilglicina)*, obținut din anilină și acid monocloracetic, dă de asemenea indoxil la topire cu hidroxid de sodiu, însă numai cu randament mic:



Dificultatea aceasta a fost înlăturată prin efectuarea topiturii alcaline cu amidură de sodiu (Pfleger). Punctul de topire mai scăzut al acestui reactiv permite lucrul la temperatură mai joasă, 200°, cu randament mare (Uzina chimică din Höchst, 1901). Astăzi se lucrează cu un amestec de hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu și amidură de sodiu.

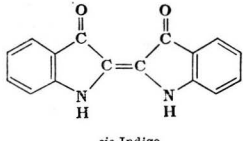
O perfecționare a ultimului procedeu de mai sus constă în obținerea fenilglicocolului prin condensarea directă a anilinei cu formaldehidă și acid cianhidric:

$$C_6H_5—NH_2 + CH_2O \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5—N=CH_2 \xrightarrow{+HCN} C_6H_5—NH—CH_2—CN$$

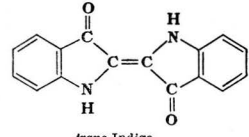
$$\xrightarrow{\text{hidrol.}} C_6H_5—NH—CH_2—COOH$$

Proprietăți. Structură. Indigoul se prezintă ca o pulbere albastră închis, cu p. t. 390° (în absența aerului). În stare topită, indigoul este roșu și tot roșii sînt și vaporii lui. În apă, alcool, eter și benzen, indigoul este practic insolubil; se dizolvă greu în cloroform și în dizolvanții fierbînd la temperatură ridicată, cum este nitrobenzenul. Are proprietăți amfotere: formează un clorhidrat cînd este tratat cu HCl, în absența apei, și dă naștere unei combinații sodate verzi, sub acțiunea hidroxidului de sodiu. Cu reactivii grupei carbonil reacționează, în general, una singură dintre grupele cetonice; cu hidroxilamină se obține o monoximă.

Formula clasică a indigoului conține o legătură dublă între cele două nuclee indoxilice; este deci de prevăzut existența a doi izomeri *cis-trans*.

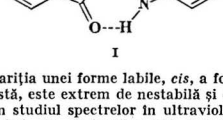


cis-Indigo

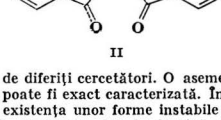


trans-Indigo

Indigoul solid și în soluție are numai configurația *trans*, confirmată prin analiză cu raze X. Aceasta este stabilizată prin două legături de hidrogen intramoleculare, așa cum se arată în formula I de mai jos:



I



II

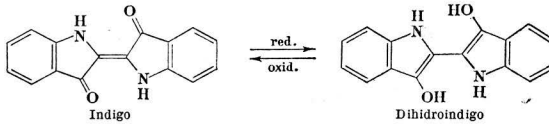
Apariția unei forme labile, *cis*, a fost afirmată de diferiți cercetători. O asemenea formă, dacă există, este extrem de nestabilă și de aceea nu poate fi exact caracterizată. În special nu reiese din studiul spectrelor în ultraviolet și vizibil existența unor forme instabile în soluțiile indigoului și ale derivaților săi halogenați, după expunerea lor la lumină ultravioletă

(W. R. Brode, 1954) (în timp ce tioindigoul și derivații săi trec sub acțiunea luminii ultraviolete în forme *cis* instabile, dar exact caracterizate).

Instabilitatea formei *cis* a indigoului dovedește rotație liberă ușoară în jurul legăturii C=C centrale a moleculei. Această legătură nu are deci un caracter rigid ca de ex. legătura C=C din 2-butenă; ea are un caracter parțial de legătură simplă, datorit faptului că structurile indigoului cu sarcini despărțite (v. formulele p. 558) contribuie în mod substanțial la starea reală a moleculei. Forma *cis* a indigoului, în stare „înghețată", poate exista numai în compuși ciclici rigizi, cum este produsul de condensare al indigoului cu clorură de oxalil (în piridină, la temperatura camerei), formulat mai sus (II).

Despre cauza variației considerabile a culorii indigoului cu natura dizolvantului s-a vorbit în alt loc (p. 558).

Dihidroindigoul, *leucoindigo*, numit și *alb de indigo*, se obține în stare dizolvată, ca fenoxid, prin reducerea indigoului, cel mai bine cu ditionit de sodiu în soluție alcalină:



Indigo Dihidroindigo

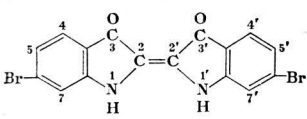
Soluția aceasta de culoare galbenă, „cada de indigo" servește în vopsitoria textilă, după cum s-a arătat în alt loc (p. 461). Prin acidularea acestei soluții bazice, în absența aerului, se precipită dihidroindigoul sub formă de cristale albe nestabile, care se oxidează repede la aer regenerînd indigoul; cei doi atomi de hidrogen eliminați sînt acceptați de o moleculă de O_2 care trece în H_2O_2.

Esterul disulfuric al leucoindigoului se obține prin tratarea leucoindigoului uscat, cu acid clorsulfonic, în soluție de piridină (esterificare la grupele OH). Sarea de sodiu a acestui ester se utilizează sub numele de *indigosol* sau *soledon*, în vopsitoria textilă, evitîndu-se astfel vopsitorului prepararea căzii de indigo. După fixare pe fibră, esterul sulfuric este hidrolizat într-o baie acidă, punîndu-se în libertate leucoindigo care apoi se oxidează. Se prepară prin acest procedeu și indigosoli ai altor coloranți de cadă.

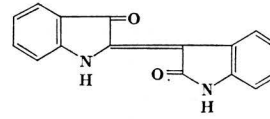
Coloranți înrudiți cu indigoul. Indigoide. *Acidul indigo-5,5′-disulfonic*, numit și *indigo-carmin*, se obține prin sulfonarea directă a indigoului, cu acid sulfuric concentrat, la temperatură ridicată. Colorantul acesta, ușor solubil în apă, are aceeași culoare albastră ca indigoul.

6,6′-*Dibromindigoul*, obținut sintetic, este identic cu *purpura antică*, izolată întîi de Fenicieni, dintr-o moluscă, *Murex brandaris*, ce trăiește în Mediterana orientală. Din 12 000 moluște s-au putut obține numai 1,4 g colorant (P. Friedländer, 1908). Introducerea atomilor de halogen în molecula indigoului produce, după cum se vede, o deschidere a culorii. Colorația realizată pe fibră cu acest colorant, celebru în antichitate, este departe de a egala în frumusețe pe aceea obținută cu coloranții sintetici similari, în

special cu derivații di-, tri- și tetrabromurați și clorurați ai indigoului care se fabrică și industrial (Brillant-indigo, Albastru Ciba etc.).



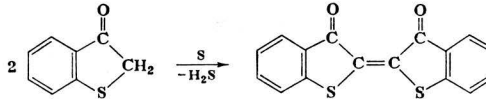
Purpura antică



Indirubina

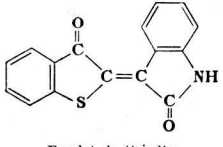
Indirubina (roșul de indigo), care însoțește indigoul natural, se obține și sintetic prin condensarea indoxilului cu isatină.

Tioindigoul se obține din *tioindoxil* ((hidroxitionaften) a cărui preparare a fost descrisă în alt loc. Oxidarea tioindoxilului la tioindigo se face prin încălzire cu sulf în prezența hidroxidului de sodiu:

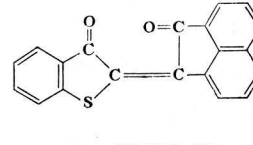


Tioindoxil Tioindigo

Tioindigoul este, întocmai ca și indigoul, un colorant de cadă (roșu) deosebit de rezistent și frumos. Se fabrică o serie de derivați clorurați, bromurați și etoxilați ai tioindigoului. Alți coloranți din această clasă se obțin prin condensarea tioindoxilului cu dicetone, de ex. *ecarlatul de tioindigo*, prin condensare cu isatină și *ecarlatul de Ciba*, prin condensare cu acenaftenchinonă:



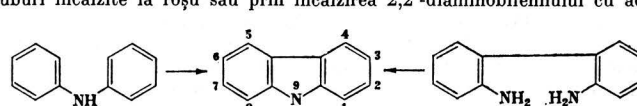
Ecarlat de tioindigo



Ecarlat de Ciba

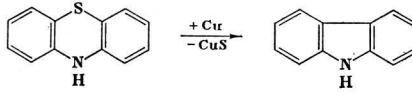
Grupa carbazolului. *Carbazolul (dibenzopirolul)* se găsește în mari cantități în gudroanele cărbunilor de pământ, în fracțiunea care conține antracenul și fenantrenul. Separarea de aceste hidrocarburi se face prin dizolvare selectivă sau cu ajutorul combinației sale cu hidroxidul de potasiu.

Sintetic se obține carbazol la trecerea vaporilor de difenilamină prin tuburi încălzite la roșu sau prin încălzirea 2,2′-diaminobifenilului cu acizi:

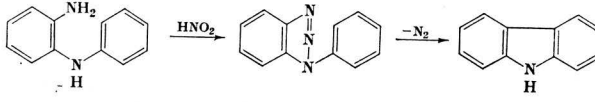


Difenilamină Carbazol 2,2′-Diaminobifenil

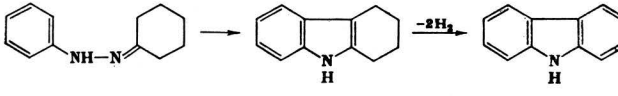
Fenotiazina se transformă în carbazol la încălzire cu cupru:



o-Amino-difenilamina dă prin diazotare 1-fenil-1,2,3-benzotriazol; acesta pierde azot la încălzire, transformîndu-se în carbazol (Graebe și Ullmann, 1896):



Sinteza indolului după E. Fischer, aplicată la fenilhidrazona ciclohexanonei, duce la tetrahidrocarbazol (Borsche, 1908). Dehidrogenarea la carbazol se poate face cu catalizatori de hidrogenare în prezența unor acceptori pentru hidrogen (fenol, acid cinamic, olefine) sau cu cloranil:



Prin această metodă se pot obține numeroși derivați ai carbazolului alchilați la nucleele benzenice.

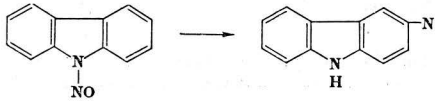
Închiderea inelului carbazolic („carbazolizarea") prin topirea antrachinonaminelor secundare (antrimide) cu clorură de aluminiu este folosită pentru obținerea unor coloranți antrachinonici de cadă, după cum s-a arătat în alt loc.

Carbazolul formează cristale incolore cu p. t. 245—247° (dar numai 235—238° în cazul carbazolului obținut din gudroane, greu de purificat) și p. f. 351°.

Întocmai ca pirolul și indolul, carbazolul nu este bazic, ci are un caracter slab acid, că i formează un compus cu potasiul metalic $(C_6H_4)_2NK$ și descompune compușii organo-magnezieni dînd hidrocarbura respectivă și un compus magnezian $(C_6H_4)_2NMgX$. Carbazolul potasic tratat cu iodură de metil sau etil dă N-metil-, respectiv N-etilcarbazol. Același rezultat se obține tratînd carbazolul cu agenți de alchilare, în prezența hidroxidului de potasiu. În mod similar se obțin N-acetil- și N-benzoilcarbazolii.

Prin oxidare cu permanganat de potasiu, în soluție de acetonă, carbazolul este transformat în 9,9-*dicarbazil*, $(C_6H_4)_2N—N(C_6H_4)_2$ (v. comportarea similară a difenilaminei, care trece în tetrafenilhidrazină, vol. I).

Carbazolul poate fi ușor substituit cu reactanți electrofili; noii substituenți intră în poziția 3. Cu nitrit de sodiu, în soluție de acid acetic, carbazolul formează întîi N-*nitrozocarbazol*, care se transpune însă cu acid clorhidric, la temperatura camerei, în 3-*nitrozocarbazol*:

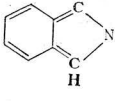


La temperatură mai înaltă, cu exces de N_2O_3, se formează 3-*nitrocarbazol*, prin oxidarea grupei nitrozo. (Ca produs secundar apare în această reacție N-nitrozo-3-nitrocarbazol; grupa nitrozo de la azot poate fi îndepărtată prin hidroliză cu HCl.) Prin reducerea 3-nitrocarbazolului se obține 3-*aminocarbazolul*. Acesta are caracter de amină aromatică și poate fi diazotat.

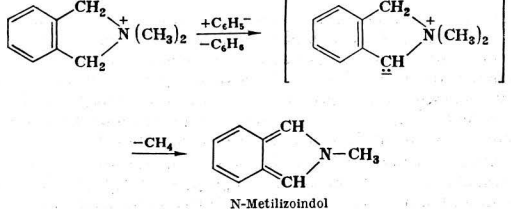
Prin clorurare sau bromurare directă, carbazolul dă derivați 3-mono- sau 3,6-dihalogenați. De asemenea, carbazolul ia parte la sinteze de cetone după Friedel-Crafts. Carbazolul se condensează în poziția 3 cu nitrozo-derivați aromatici. Astfel, condensarea carbazolului cu *p*-nitrozofenol duce la un indofenol, care servește ca materie primă pentru fabricarea unui important colorant de sulf, albastrul hidron. Aceasta este cea mai importantă aplicație tehnică a carbazolului.

Prin tratarea carbazolului cu acetilenă sub presiune, la 150°, în prezența unor cantități mici de bază, se obține N-*vinilcarbazolul* ($C_6H_4)_2N-CH=CH_2$ (W. Reppe). Acest compus trece ușor într-un polimer macromolecular, transparent și flexibil, folosit ca izolator electric.

Grupa izoindolului. Teoria prevede existența unui izomer al indolului cu alăturata structură *orto*-chinoidă. Încercările de a prepara această substanță au rămas multă vreme fără succes.



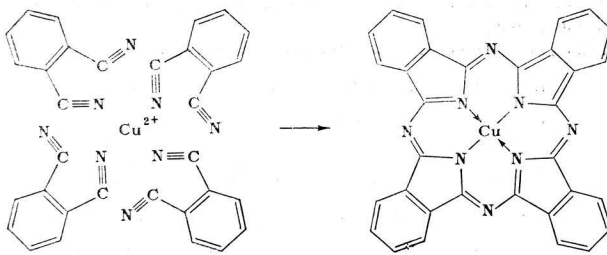
N-*Metilizoindolul* a fost obținut prin acțiunea fenillitiului (bază, acceptor de protoni) asupra unei sări cuaternare ciclice; intermediar se formează o ilidă (vol. I), care se stabilizează prin eliminare de metan (G. Wittig, 1951):



N-Metilizoindol

N-Metilizoindolul arată reacțiile tipice ale pirolului: nu este bazic; se dizolvă în acizi diluați rezinificîndu-se imediat și dă reacția de culoare cu surceaua de brad și cu dimetilamino-benzaldehida, după Ehrlich (p. 592). Spre deosebire de pirol, formează însă un aduct cu anhidrida maleică și prin urmare are și funcțiunea unei diene.

Ftalocianine. La încălzirea dinitrilului acidului ftalic cu săruri de cupru se formează (după cum s-a observat accidental în 1927) un colorant albastru, ale cărui molecule sînt compuse din patru resturi de izoindol legate în același mod ca resturile de pirol în porfirine (R. P. Linstead, 1934):



Sinteza aceasta decurge în mai multe etape, ale căror intermediari sînt cunoscuți. Procedeele tehnice pentru fabricarea ftalocianinelor pornesc de la ftalimidă sau chiar de la un amestec de anhidridă ftalică și uree, care se încălzesc cu săruri de cupru sau de alte metale. Ftalocianina sodică se obține încălzind ftalonitrilul cu o soluție de alcoxid, obținută din sodiu și hexanol sau heptanol.

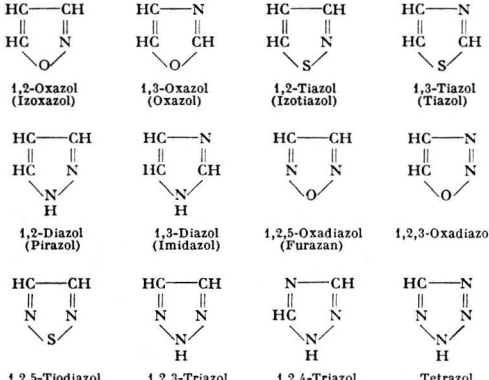
Ftalocianina liberă corespunde formulei de mai sus, dar conține 2H în loc de Cu. Ftalocianinele sînt substanțe frumos cristalizate, insolubile, ce se caracterizează printr-o extraordinară stabilitate. Remarcabilă este marea lor tendință de a forma complecși cu ioni metalici. Complecșii cu metale alcaline și alcalino-pămîntoase conțin metalul în formă ionică și pot fi descompuși cu acizi și chiar cu apă. Dimpotrivă, complecșii metalelor tranziționale conțin metalul legat covalent și sînt extrem de stabili. Ftalocianina cuprică sublimă fără descompunere pe la 550° și se dizolvă în acid sulfuric concentrat, din care se precipită neschimbată la diluare. Analiza cristalografică cu raze X confirmă structura plană, de mai sus, analoagă porfirinelor. Datorită frumuseții nuanțelor lor (în special albastre și verzi) și a marii lor rezistențe față de agenții fizici și chimici, ftalocianinele sînt folosite drept coloranți.

II. INELE DE CINCI ATOMI, POLIHETEROATOMICE

Se numesc *azoli* (Hantzsch, 1888) combinaţiile cu cicluri de cinci atomi care conţin, ca heteroatomi, N şi O, S sau N. Ne putem închipui aceşti compuşi derivaţi de la furan, tiofen sau pirol, prin înlocuirea uneia sau mai multor grupe CH, cu atomi de azot.

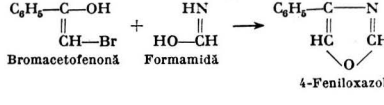
Azolii au caracter aromatic, uneori foarte pronunţat. Caracterul aromatic se manifestă printr-o mare rezistenţă la oxidare şi prin uşurinţa cu care se produc reacţii de substituţie electrofilă. Pirazolul, imidazolul, triazolul şi tetrazolul prezintă o tautomerie de un tip special, *tautomeria azolilor*, care influenţează în mod caracteristic comportarea chimică a acestor compuşi (v. p. 640 şi 646).

Principalele cicluri de bază din grupa azolilor sînt:

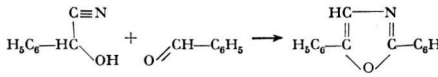


(Despre numerotarea poziţiilor în ciclurile azolilor v. p. 566.)

Grupa oxazolului. Derivaţii *oxazolului* se obţin prin mai multe metode, de ex. prin condensarea α-brom-cetonelor cu amide (formulate aici amîndouă în forma enolică ipotetică):



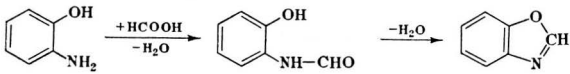
Un amestec de nitril mandelic cu o aldehidă aromatică, saturat cu acid clorhidric gazos, depune clorhidratul 2,5-difeniloxazolului:



A fost preparat și oxazolul nesubstituit. Inelul oxazolului se regăsește și în azlactone (v. p. 362 și 372).

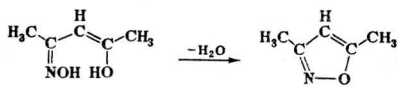
Oxazolii sînt baze slabe. Termenii inferiori au un miros asemănător cu al piridinei și sînt miscibili cu apa în orice proporție. Prin încălzire cu acizi tari, nucleul oxazolic este scindat hidrolitic, în amine și acizi. Și față de agenții oxidanți sau reducători oxazolii sînt puțin rezistenți.

Benzoxazolii se obțin prin încălzirea *o*-amino-fenolilor cu acizi sau cu anhidride de acizi, la 160°:



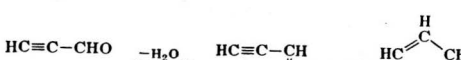
Benzoxazolul are p.t. 30° și p.f. 182°. Prin hidroliză cu acizi minerali, se desface în aminofenol și acidul carboxilic respectiv.

Grupa izoxazolilor. *Izoxazolii* se formează din oximele derivaților β-dicarbonilici prin eliminare de apă:



Oxima acetilacetonei 3,5-Dimetilizoxazol

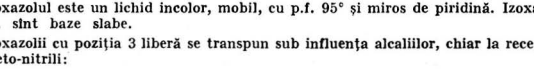
Izoxazolul propriu-zis se obține din aldehida propargilică (vol. I) și hidroxilamină. Intermediar se formează probabil oxima acestei aldehide:



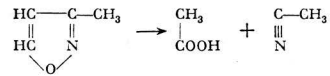
Cu omologi ai aldehidei propargilice se obțin omologi ai izoxazolului, cu grupe alchil în poziția 5.

Izoxazolul este un lichid incolor, mobil, cu p.f. 95° și miros de piridină. Izoxazolii, ca și pirazolii, sînt baze slabe.

Izoxazolii cu poziția 3 liberă se transpun sub influența alcaliilor, chiar la rece, în 3-aldo- sau 3-ceto-nitrili:



Izoxazolii cu poziția 3 ocupată și poziția 5 liberă, tratați în mod similar, se scindează în acizi carboxilici și nitrili:

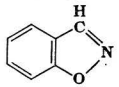


Izoxazolonele, cetone ale unor dihidrooxazoli ipotetici, se formează ușor din oximele esterilor β-cetonici, prin eliminare de alcool, după cum s-a arătat în alt loc.

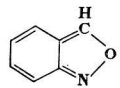
Cicloserina (oxamicina, seromicina), un antibiotic izolat dintr-o tulpină de *Streptomyces* (v. p. 396), are structura 4-amino-3-izoxazolidonei și a fost obținut și prin sinteză:

Cicloserina este eficace față de numeroase bacterii atît gram-pozitive cît și gram-negative, precum și față de *Mycobacterium tuberculosis*.

Benzizoxazolii conțin un nucleu benzenic condensat cu un nucleu izoxazolic. Sînt posibili doi izomeri, ambii cunoscuți:

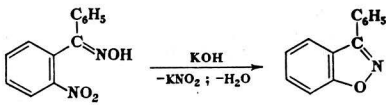


4,5-Benzizoxazol (Indoxazen)



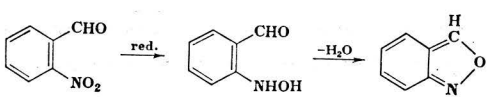
3,4-Benzizoxazol (Antranil)

O metodă generală pentru obținerea 4,5-benzizoxazolilor constă în tratarea *o*-halogeno- sau *o*-nitro-oximelor aromatice, de ex. a *o*-nitrobenzofenon-oximei, cu alcalii:



4,5-*Benzizoxazolul* (lichid, p.f. 84°/11 mm) se obține din monoacetatul salicilaldoximei prin încălzire în vid. Sub acțiunea alcaliilor trece în nitrilul acidului salicilic.

Antranilul poate fi considerat ca o anhidridă internă a *o*-hidroxilamino-benzaldehidei (Bamberger):

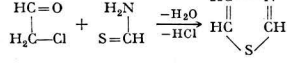


Redusă în mod similar, *o*-nitroacetofenona trece în C-metilantranil.

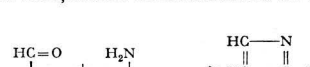
Metoda de preparare cea mai practică pornește de la *o*-nitrotoluen, care tratat cu oxid mercuric în soluție alcalină dă un compus $O_2N—C_6H_4CHHg_2O$; acesta trece cu acid clorhidric concentrat în antranil (Reissert).

Antranilul este un lichid (p.f. 99°/13 mm) cu miros particular, remarcabil prin marea sa rezistență față de agenții chimici (de ex. H_2SO_4 și $AlCl_3$). Formularea *orto*-chinoidă de mai sus este confirmată prin reacția de reducere, care dă *o*-aminobenzaldehidă și prin sinteza dien.

Grupa tiazolului. Derivații tiazolului se pot ușor prepara prin diverse metode sintetice, datorite în mare parte lui Hantzsch (1888). Tiazolul propriu-zis se obține din cloracetaldehidă și tioformamidă:



În același mod reacționează cloracetaldehida cu tioureea dînd 2-*aminotiazolul*:



Lucrînd în mod similar cu cloracetonă, se obține 4-*metil*-2-*aminotiazolul*. Grupa NH_2 din acești compuși se poate elimina prin diazotare și reducere, obținîndu-se tiazol, respectiv 4-metiltiazol. 2-Aminotiazolul este un intermediar la fabricarea unui medicament mult folosit, *sulfatiazolul* (p. 443).

Tiazolul are un caracter aromatic bine precizat. Proprietățile fizice și chimice se aseamănă în totul cu ale piridinei, în același mod în care proprietățile tiofenului au o mare analogie cu ale benzenului. Tiazolul este un lichid cu p. f. 117° (piridina are p. f. 115°). Mirosul se confundă aproape cu al piridinei. Tiazolii sînt baze terțiare slabe; ei dau săruri cu acizii tari și iod-alchilați cu iodurile de alchil. Față de agenții oxidanți și reducători sînt foarte rezistenți.

Derivați hidrogenați ai tiazolului. Se cunosc derivați atît ai *dihidrotiazolului* sau *tiazoline*, cît și ai *tetrahidrotiazolului* sau *tiazolidine*. Un derivat al acestui compus din urmă, *rodanina*, a fost descris în alt loc (p. 363). Inelul tiazolidinic se întîlnește în molecula unui antibiotic important, penicilina.

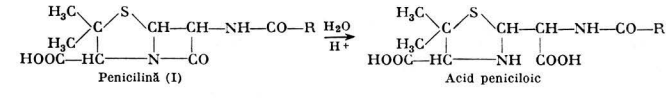
Penicilina. După cum a observat A. Fleming (1929), unele mucegaiuri, cum sînt *Penicillium notatum* și *P. chrysogenum*, produc un antibiotic care acționează asupra unui număr mai mare de bacterii și este eficace în concentrație mai mică decît sulfamidele. *Penicilina* se obține prin procedee fermentative, prin cultivarea mucegaiului pe medii conținînd substanțe nutritive, necesare creșterii acestuia. Din soluțiile rezultate se izolează antibioticul, prin metode extractive.

Penicilina obținută într-o fermentație normală este un amestec de mai multe substanțe care corespund formulei I (p. 636), deosebindu-se între ele prin natura radicalului R, care poate fi: $C_6H_5CH_2$ (penicilină G), $C_6H_5OCH_2$ (V), pentenil-2 (F), *n*-amil (dihidro-F) și altele.

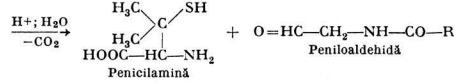
În practică se utilizează cel mai mult penicilina G, mai stabilă și mai ușor de obținut. Aceasta se obține aproape exclusiv dacă se adaugă, în lichidul supus fermentației, acid fenilacetic sau mai bine amida sa. Aceasta este deci un *precursor*, pe care microorganismul îl încorporează în molecula penicilinei pe care o va sintetiza.

Structura penicilinei a fost stabilită prin reacții de hidroliză. Penicilina suferă extrem de ușor, mai ales în mediu acid sau sub influența unei enzime, *penicilaza*, o hidroliză prin care se

deschide inelul β-lactamic caracteristic al acestor substanțe. Hidroliza mai avansată duce ușor la așa-numita *penicilamină* (p. 393), un tioamino-acid, alături de *peniloaldehidă*:



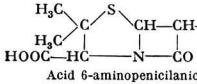
Penicilină (I) — Acid peniciloic



Penicilamină — Peniloaldehidă

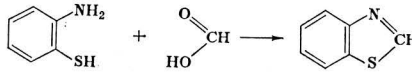
Există firește mai multe peniloaldehide, după natura radicalului R. Penicilamina aparține seriei D și are deci configurație opusă aceleia a majorității amino-acizilor naturali.

Prin sinteză parțială s-au preparat o serie de peniciline, în care R este diferit de radicalii conținuți în penicilinele naturale. Prin eliminarea grupelor acil (RCO) din penicilinele naturale (enzimatic, cu ajutorul anumitor bacterii) se obține *acidul 6-aminopenicilanic*, care poate fi apoi acilat cu diverse cloruri acide. Aceste peniciline nenaturale (de ex. *meticilina*, R = 2,6-$(CH_3O)_2C_6H_3$; *oxacilina*, R = 3-fenil-5-metilizoxazolil) sînt folosite în tratamentul infecțiilor cu germeni patogeni rezistenți față de penicilinele naturale folosite curent.

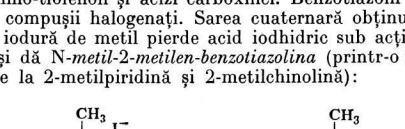


Acid 6-aminopenicilanic

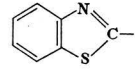
Benzotiazolul și derivații săi se obțin (analog benzoxazolilor, v. mai sus) prin condensarea *o*-amino-tiofenolilor cu acizi carboxilici. Cu acid formic se obține chiar benzotiazolul:



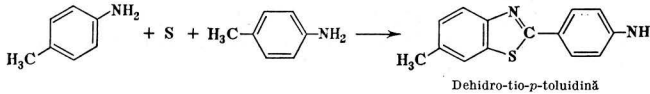
Benzotiazolul este un lichid cu p. f. 234°, avînd proprietăți fizice și chimice mult asemănătoare cu ale chinolinei. Prin topire cu alcalii, benzotiazolii se rup în *o*-amino-tiofenoli și acizi carboxilici. Benzotiazolii formează săruri cuaternare cu compușii halogenați. Sarea cuaternară obținută din 2-metilbenzotiazol și iodură de metil pierde acid iodhidric sub acțiunea hidroxidului de sodiu și dă N-*metil*-2-*metilen-benzotiazolina* (printr-o reacție analoagă celor observate la 2-metilpiridină și 2-metilchinolină):



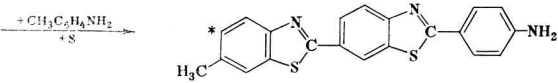
2-*Clor-benzotiazolul* (p. t. 24°; p. f. 248°) se obţine din fenilsenevol cu pentaclorură de fosfor. Clorul în acest compus este reactiv: prin reducere, 2-clor-benzotiazolul trece în benzotiazol, iar prin tratare cu etoxid de sodiu trece în 2-*etoxi-benzotiazol*. În mod analog reacţionează cu amoniac, anilină şi hidrosulfură de sodiu, dînd 2-*amino-benzotiazolul*, 2-*anilino-benzotiazolul*, respectiv 2-*hidrotio-benzotiazolul*. Acest compus din urmă, numit şi *mercapto-benzotiazol* (p. t. 179°), se fabrică industrial prin încălzirea anilinei cu sulfură de carbon şi sulf, la 240°. Mercapto-benzotiazolul se utilizează pe scară mare ca accelerator pentru vulcanizarea cauciucului.



Coloranţi benzotiazolici. De la benzotiazol derivă cîţiva coloranţi substantivi pentru bumbac, importanţi. Prin topirea *p*-toluidinei cu sulf, la 180—200°, se obţin doi compuşi, denumiţi *„dehidro-tio-p-toluidină"* şi *„bază primulinică"*:



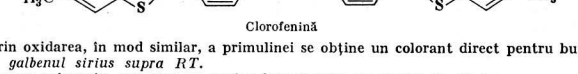
Dehidro-tio-*p*-toluidină



Bază primulinică

Primulina, colorantul propriu-zis, galben cu rezistenţă slabă la lumină, se obţine prin sulfonarea bazei primulinice, în poziţia * (Green, 1887). Diazotată direct pe pînză şi apoi cuplată, primulina trece în coloranţi rezistenţi (v. coloranţii de developare). Nuanţa depinde de componenta de cuplare: ea este galbenă cu resorcină, roşie cu β-naftol, brună cu sare R (p. 447).

Prin sulfonarea aşa-numitei dehidro-tio-*p*-toluidine şi oxidarea acidului sulfonic rezultat, cu hipoclorit, la rece, se obţine un colorant azoic galben pentru lînă, mătase şi bumbac, rezistent la lumină dar mai puţin la spălare:

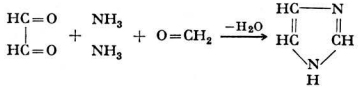


Clorofenină

Prin oxidarea, în mod similar, a primulinei se obţine un colorant direct pentru bumbac, preţios, *galbenul sirius supra RT*.

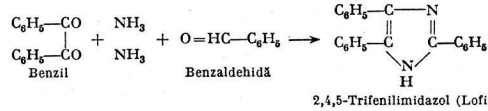
Despre *coloranţii cianinici cu nucleu benzotiazolic* s-a vorbit în alt loc.

Grupa imidazolului. *Imidazolul (glioxalina)* se formează la încălzirea glioxalului cu amoniac. Reacţia se atribuie descompunerii parţiale a glioxalului, cu formare de formaldehidă (Debus, 1858). Se obţin randamente mai bune dacă se adaugă, de la început, formaldehidă:



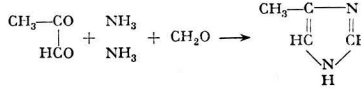
Imidazol

Reacţia aceasta se poate generaliza înlocuind glioxalul prin alţi derivaţi dicarbonilici şi formaldehida prin alte aldehide (Japp; Radzizewski; 1882; v. şi vol. I):

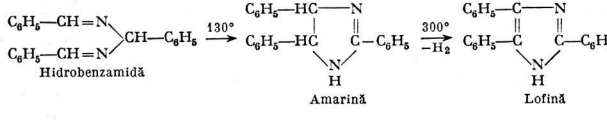


În locul 1,2-dicetonelor se pot utiliza şi aciloine (acetoină, benzoină, furoină), dacă se adaugă acetat cupric care oxidează aciloinele la dicetone (Weidenhagen, 1935).

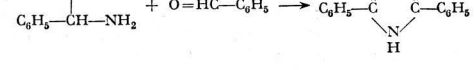
Formarea 4-metilimidazolului la tratarea glucozei şi a altor zaharuri cu hidroxid de zinc şi amoniac se datoreşte apariţiei intermediare a metilglioxalului (v. p. 225) (A. Windaus, 1905):



2,4,5-*Trifenilimidazolul (lofina)* se obţine cel mai uşor prin încălzirea hidrobenzamidei (vol. I) (Laurent, 1845):

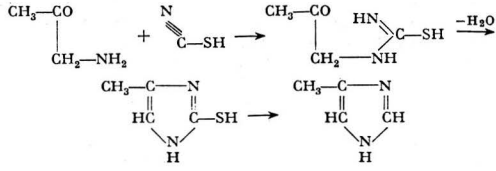


α-Amino-nitrilii aromatici (obţinuţi din cianhidrinele aldehidelor aromatice şi NH_3, v. şi p.361) dau cu aldehidele aromatice şi acid clorhidric uscat clorhidraţii 2,4-diaril-imidazolilor:



Prin tratarea α-amino-aldehidelor, a α-amino-cetonelor sau a acetalilor lor cu rodanură de potasiu se obţin derivaţi substituiţi ai tioureii care, sub influenţa acidului clorhidric sau sulfuric, trec prin ciclizare în 2-mercaptoimidazoli. Grupa SH se înlocuieşte apoi cu H, fie prin oxidare cu

HNO_3 (Wohl și Markwald, 1889), fie prin reducere cu Ni-Raney (Heilbron, 1947):

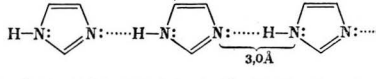


Proprietăți și reacții. Imidazolul formează cristale incolore cu p. t. 90° și p. f. 256°. Imidazolul este extrem de solubil în apă și în dizolvanții polari și greu solubil în hidrocarburi și în alți dizovanți nepolari.

Asociația moleculară a azolilor. Punctul de fierbere al imidazolilor (și al altor azoli) este mult mai ridicat decît al pirolului, deși acești compuși au practic aceeași greutate moleculară:

	Pirol	Imidazol	1,3,4-Triazol	Tetrazol
p.f.	130°	256°	260°	subl.
p.t.	lichid	90°	121°	156°

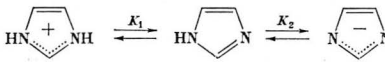
S-a dedus de aici că imidazolul (și ceilalți azoli) formează asociații moleculare de tipul:



S-a stabilit într-adevăr că distanțele interatomice N···N, măsurate prin raze X, la imidazolul lichid, sînt de 3,0 Å, mai mici decît legătura van der Waals (H. Zimmermann, 1958). În soluție, în dizolvanți nepolari, imidazolul este de asemenea asociat, dar gradul de asociație variază cu concentrația soluției. Din studiul spectrelor în infraroșu s-a conchis că la concentrația 10^{-4} molară, în CCl_4, există numai monomer; la concentrații mai mari se stabilește un echilibru monomer ⇄ dimer ⇄ trimer (Anderson și colab. 1961). Momentul electric al imidazolului este 6,2 D în soluții concentrate, dar scade pînă la 3,8 D la diluare.

Prin alchilarea imidazolului la atomul de azot, asociația moleculară nu mai este posibilă. De aceea N-metilimidazolul fierbe mult mai jos decît imidazolul, la 198°.

Imidazolul este o bază relativ tare ($K_b = 1{,}1 \cdot 10^{-7}$), incomparabil mai tare decît pirolul și pirazolul și chiar decît piridina. În consecință, imidazolul formează săruri cristalizate cu acizii tari. Pe de altă parte, el este un acid mai tare decît pirolul. Imidazolul este deci un amfolit, avînd două valori pK_a;

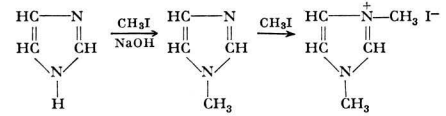


Imidazolul descompune compușii organo-magnezieni dînd compuși magnezieni, întocmai ca pirolul; din soluția amoniacală de săruri de argint, imidazolul precipită o sare de argint, greu solubilă în exces de amoniac.

Imidazolul și derivații săi sînt mai puțin reactivi decît pirolul. Ei rezistă acidului iodhidric la 300° și nu pot fi hidrogenați catalitic. Fenilimidazolii și benzimidazolii, supuși hidrogenării catalitice, reacționează numai la nucleele benzenice. De asemenea, nucleul imidazolic nu este oxidat de acidul cromic; cu permanganatul de potasiu și apa oxigenată inelul imidazolic este însă distrus, formîndu-se amida acidului oxalic.

Imidazolii suferă substituție aromatică tipică. Ei pot fi halogenați, sulfonați, nitrați și cuplați cu amine aromatice diazotate, formînd derivați azoici; nu pot fi însă nitrozați cu acid azotos.

Prin alchilare, o grupă NH a nucleului imidazolic se transformă într-o grupă NR. Alchilarea se poate efectua cu halogenuri sau sulfați de alchil și tratarea sării cuaternare rezultate cu alcalii, sau prin tratarea sărurilor de argint ale imidazolilor cu halogenuri de alchil, sau, în sfîrșit, prin tratarea imidazolilor liberi cu diazometan. N-Alchil-imidazolii, obținuți în aceste reacții, tratați din nou cu o halogenură de alchil, dau săruri cuaternare la atomul de azot nealchilat al moleculei:

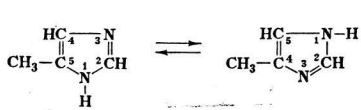


Aceste săruri cuaternare se descompun complet la încălzire cu hidroxizi alcalini, iar ambii atomi de azot apar ca amine primare (în cazul de mai sus ca CH_3NH_2).

N-*Acil-imidazolii* conțin o legătură bogată în energie și sînt excelenți agenți de acilare ai alcoolilor, cu care dau esteri, ai aminelor primare și secundare, precum și ai amino-acizilor (v. p. 363). Cu compuși organo-magnezieni se obțin cetone (H. A. Staab, 1957):

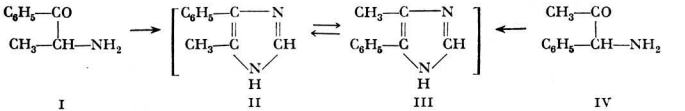
În seria: pirol, imidazol, triazol, tetrazol, acil-derivații sînt din ce în ce mai reactivi, electronii neparticipanți fiind cu atît mai solicitați cu cît crește numărul de atomi de azot din ciclu.

Tautomeria imidazolilor. Imidazolii cu un hidrogen iminic liber, NH, și cu un substituent în pozițiile 4 sau 5 (sau doi substituenți neidentici în aceste poziții) ar trebui să existe în două forme izomere, conform formulelor:



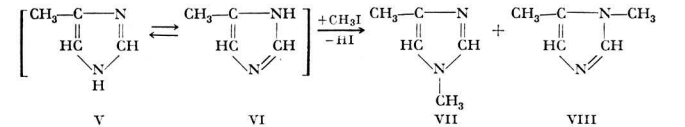
În realitate nu se cunosc două specii chimice corespunzînd formulelor de mai sus, ci numai una singură. Contrar formulării de mai sus, poziţiile 4 şi 5 sînt deci echivalente; atomul de hidrogen iminic nu este localizat la unul din atomii de azot, ci molecula se comportă ca şi cum atomul de hidrogen ar oscila între cei doi atomi de azot şi nu ar aparţine în mod permanent nici unuia dintre ei.

Aşa de exemplu, pornindu-se de la amino-cetona I ar trebui să se obţină, după metoda Wohl-Markwald (v. mai sus), 5-metil-4-fenilimidazolul (II); pornindu-se de la amino-cetona IV ar trebui să se obţină 4-metil-5-fenilimidazolul (III). În realitate se obţine un singur metil-fenil-imidazol (p.t. 185°):



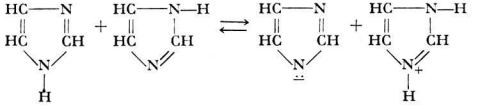
I II III IV

Pe de altă parte, la metilarea 4(5)-metilimidazolului (v. prepararea mai sus) se obţine un amestec de două substanţe diferite, 1,4- şi 1,5-dimetilimidazolii (VII şi VIII). Metilimidazolul se comportă deci ca şi cum ar fi un amestec de două substanţe tautomere, V şi VI:



V VI VII VIII

Încercările de a izola izomeri de tipul II şi III sau V şi VI nu au dus la nici un rezultat şi este probabil că izomerii de acest tip au o viaţă prea scurtă pentru a putea fi izolaţi. Izomerizarea se face, cu mare probabilitate, prin transferul *intermolecular* al unui proton, de la o moleculă la alta, în cursul unei reacţii de ionizare:



Ca şi tautomeria ceto-enolică, tautomeria azolilor este un caz de *prototropie* (p. 85), dar suprapus peste o conjugare aromatică. Stabilirea echilibrului tautomer la azoli se face cu foarte mare viteză, fără intervenţia vizibilă a vreunui catalizator acid sau bazic, ca la ceto-enoli. Cauza este că legătura N—H din azoli ionizează mult mai repede decît legătura C—H din cetone sau din nitro-derivaţi.

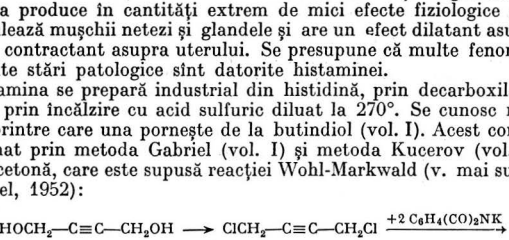
Imidazoli mai importanţi. În natură se întîlnesc numeroşi şi importanţi derivaţi ai imidazolului.

Histidina, 4(5)-imidazolil-3-alanina, este unul din amino-acizii ce apar în proteinele naturale (p. 355). Histidina a fost obţinută sintetic pe mai multe căi (v. una dintre ele p. 363). De la histidină derivă numeroşi produşi naturali, de ex. metilbetaina histidinei *(hercinina)*.

Histamina, 4(5)-imidazolil-2-etilamina (Windaus), se formează din histidină prin decarboxilare produsă de bacteriile de putrefacţie (v. p. 384).

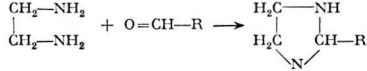
Histamina a fost apoi găsită și în ergot (cornul secarei), precum și în numeroase țesuturi animale (de ex. în mucoasa intestinală și în glanda hipofiză). Histamina produce în cantități extrem de mici efecte fiziologice puternice. Ea stimulează mușchii netezi și glandele și are un efect dilatant asupra capilarelor și contractant asupra uterului. Se presupune că multe fenomene alergice și alte stări patologice sînt datorite histaminei.

Histamina se prepară industrial din histidină, prin decarboxilare bacterială sau prin încălzire cu acid sulfuric diluat la 270°. Se cunosc mai multe sinteze, printre care una pornește de la butindiol (vol. I). Acest compus este transformat prin metoda Gabriel (vol. I) și metoda Kucerov (vol. I) într-o diamino-cetonă, care este supusă reacției Wohl-Markwald (v. mai sus) (Fraser și Raphael, 1952):



Printre derivații naturali ai imidazolului mai menționăm *purinele*, care conțin un inel imidazolic condensat cu un inel pirimidinic și alcaloidul *pilocarpina*, un derivat al N-metilimidazolului.

Derivați hidrogenați ai imidazolului. 1. *Tetrahidroimidazolul* sau *imidazolidina* și derivații ei se obțin prin tratarea 1,2-diaminelor alifatice cu aldehide, de exemplu:



Imidazolidinele sînt substanțe bazice, volatile, care se hidrolizează ușor cu acizi regenerînd diamina și aldehida din care provin.

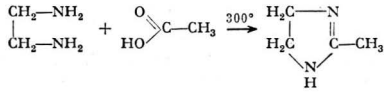
2. *Dihidroimidazolii* sau *imidazolinele* pot exista în forma a trei izomeri:

2-Imidazolină

3-Imidazolină

4-Imidazolină

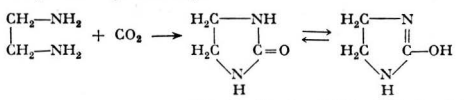
O metodă generală pentru a obține *2-imidazoline* constă în condensarea 1,2-diaminelor alifatice (primare sau secundare) cu acizi carboxilici sau cu derivați ai lor (esteri, nitrili etc.) în prezența unei mici cantități de acid clorhidric sau de acid *p*-toluensulfonic:



2-Imidazolinele sînt baze puternice. Ele suferă ușor hidroliză, cu deschiderea inelului și formarea unor diamine monoacilate. Aceeași deschidere a nucleului se produce la benzoilare după Schotten-Baumann. Tratate cu catalizatori de nichel, la 350—400°, 2-imidazolinele se dehidrogenează formînd imidazoli.

Unii derivați ai 2-imidazolinei sînt utilizați ca detergenți cationici cu proprietăți bacteriostatice, ca fungicide și ca medicamente antihistaminice și vasodilatatoare.

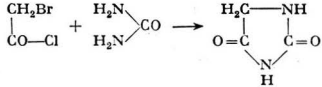
3. *Compuși oxigenați ai imidazolidinei. 2-Imidazolidona* se obține prin condensarea etilendiaminei cu fosgen, carbonat de etil, uree și chiar cu bioxid de carbon (la 230° și 100 at):



2-Imidazolidonă 2-Hidroxi-2-imidazolină

2-Imidazolidona formează cristale incolore și inodore, cu p. t. 134°, solubile în apă caldă. Se hidrolizează cu acizi sau alcalii, dînd etilendiamină și bioxid de carbon. Inelul imidazolidonic se întîlnește într-un produs natural important, biotina.

Hidantoina, 2,4-dioxoimidazolidina, se formează în reacția dintre clorura acidului bromacetic și uree (v. și p. 362):

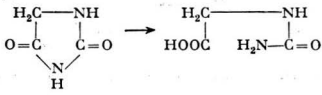


Hidantoină

Se poate obține și prin reducerea electrolitică a acidului parabanic.

Hidantoina (p. t. 221°) se dizolvă ușor în apă caldă și este insolubilă în eter. Ca și acidul parabanic, ea formează săruri cu metalele. Grupa CH_2 din hidantoină poate lua parte la reacții de condensare, servind la sinteze de amino-acizi (p. 363).

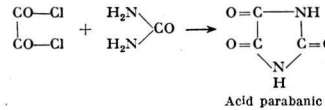
Prin hidroliză alcalină, hidantoina se transformă în *acidul hidantoinic:*



Acest acid se poate obține și prin metoda generală de preparare a derivaților ureei, din glicocol și acid cianic:

$$HN{=}C{=}O + H_2N{-}CH_2{-}COOH \longrightarrow H_2N{-}CO{-}NH{-}CH_2{-}COOH$$

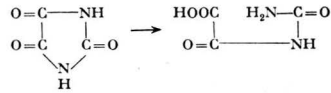
4. *Acidul parabanic*, 2,4,5-trioxoimidazolidina, este ureida acidului oxalic (despre ureidele acizilor monocarboxilici v. vol. I). Se obține sintetic din clorură de oxalil și uree sau din acid oxalic, oxiclorură de fosfor și uree:



Acid parabanic

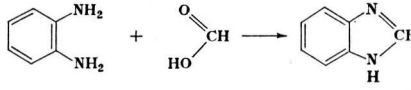
Acidul parabanic se formează de asemenea la oxidarea acidului uric, în anumite condiții, și printr-o transpoziție intramoleculară a aloxanului (p. 735).

Prin hidroliză parțială cu alcalii, acidul parabanic trece în *acidul oxaluric*, monoureida acidului oxalic:



Acidul oxaluric se poate obține și din clorura-ester a acidului oxalic, ROOC—COCl, și uree. Prin tratare cu oxiclorură de fosfor, acidul oxaluric se ciclizează dînd acid parabanic.

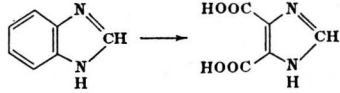
Grupa benzimidazolului. Primul termen al seriei, *benzimidazolul*, se obține prin condensarea *o*-fenilendiaminei cu acid formic (v. vol. I):



Benzimidazol

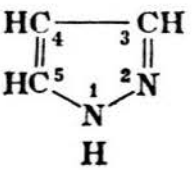
Înlocuind acidul formic cu alți acizi carboxilici se obțin derivații substituiți în poziția 2 ai benzimidazolului.

Benzimidazolul formează cristale incolore, cu p.t. 170°. Prin oxidare cu permanganat de potasiu se distruge inelul benzenic și se obține un acid dicarboxilic al imidazolului:



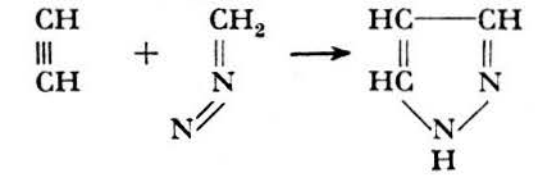
După cum se vede, rezistența la oxidare a inelului imidazolic este mai mare decît a celui benzenic.

Grupa pirazolului. *Pirazolul*, izomer cu imidazolul, derivă formal, ca și acesta, de la pirol, prin înlocuirea unei grupe CH cu N. Prin sinteză s-au obținut numeroși compuși din această grupă, printre care se numără importante medicamente și coloranți.

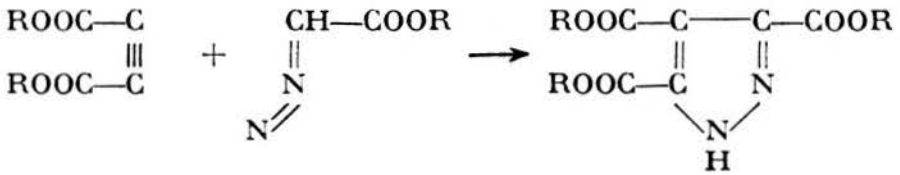


Pirazol

Metode de preparare. 1. O metodă generală pentru închiderea inelului pirazolic constă în adiția diazo-derivaților alifatici, cum sînt diazometanul și esterul diazoacetic, la combinații cu triplă legătură (von Pechmann, 1898):



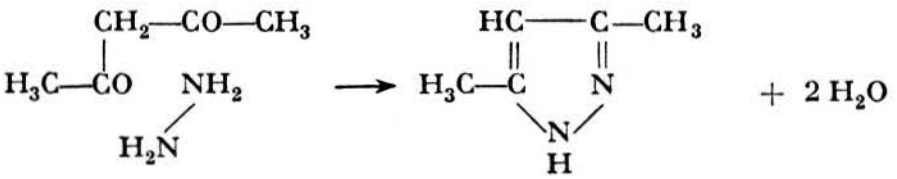
Acetilenă Diazometan Pirazol



Esterul acidului acetilen-dicarboxilic | Esterul diazoacetic | Esterul acidului 3,4,5-pirazol-tricarboxilic

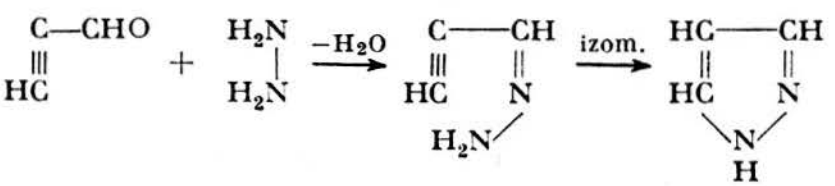
Acizii pirazol-carboxilici obținuți în diferitele variante ale acestei sinteze se decarboxilează prin încălzire la 200° și dau pirazoli mai simpli.

2. 1,3-Dicetonele reacționează cu hidrazina, dînd 3,5-dialchil-pirazoli. Din acetilacetonă se obține astfel 3,5-dimetilpirazolul (L. Knorr, 1885) (în același mod se obțin izoxazoli, înlocuind H_2N-NH_2 cu $HO-NH_2$; v. p. 633):

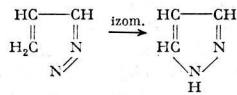


Se pot utiliza și derivați monosubstituiți ai hidrazinei (de ex. fenilhidrazină), obținîndu-se derivați N-substituiți ai pirazolului. Această metodă are întinse aplicații (v. mai departe, la pirazolone).

3. Aldehidele și cetonele acetilenice (sau acetalii lor) reacționează cu hidrazina (hidrat sau sulfat) dînd pirazoli. Intermediar se formează hidrazone, de multe ori neizolabile (L. Claisen, 1891):



4. Vinil-diazometanul se izomerizează spontan (în soluție eterică, la temperatura camerei, după 36 ore) dînd pirazol (J. Kenner, 1935):



Proprietăți și reacții. Pirazolul formează cristale cu p.t. 70° și p.f. 187°. Se dizolvă ușor în apă și în dizolvanții organici și are un miros slab, de piridină. Este asociat în soluție în dizolvanți nepolari, la fel ca imidazolul.

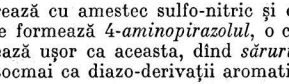
Pirazolul este o bază (monoacidă) foarte slabă; formează cu acizii tari săruri care se descompun, în componente, în prezența apei sau la încălzire. Pirazolul are și un caracter foarte slab acid; dă, de ex., o sare de argint, prin înlocuirea atomului de hidrogen legat de azot. La temperatură ridicată, pirazolul este stabil; nu are nici o tendință de polimerizare, ca pirolul.

Pirazolul are un caracter aromatic deosebit de pronunțat. Astfel inelul pirazolic nu este oxidat de permanganatul de potasiu (prin acțiunea acestui agent oxidant, asupra N-fenilpirazolului, se oxidează restul fenil și se obține pirazol).

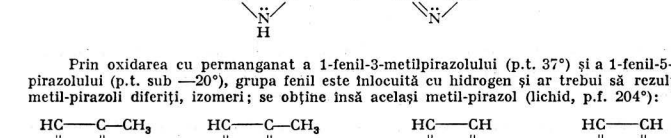
Pirazolul se sulfonează cu acid sulfuric fumans dînd un acid sulfonic. De asemenea se halogenează, iar în derivații halogenați obținuți atomii de halogen au o reactivitate redusă.

Pirazolul se nitrează cu amestec sulfo-nitric și dă *4-nitropirazolul.* Prin reducerea acestuia se formează *4-aminopirazolul*, o combinație analoagă anilinei, care se diazotează ușor ca aceasta, dînd *săruri de diazoniu* capabile să cupleze cu fenolii întocmai ca diazo-derivații aromatici.

Tautomeria pirazolilor. Derivații monosubstituiți ai pirazolului prezintă o tautomerie analoagă aceleia descrisă la imidazol. Astfel, 3-metilpirazolul și 5-metilpirazolul nu sînt doi izomeri distincți izolabili, ci una și aceeași substanță:



Prin oxidarea cu permanganat a 1-fenil-3-metilpirazolului (p.t. 37°) și a 1-fenil-5-metilpirazolului (p.t. sub —20°), grupa fenil este înlocuită cu hidrogen și ar trebui să rezulte doi metil-pirazoli diferiți, izomeri; se obține însă același metil-pirazol (lichid, p.f. 204°):

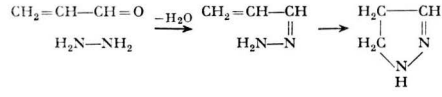


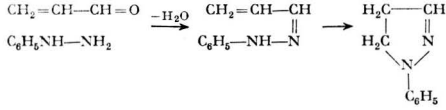
1-Fenil-3-metilpirazol — 3- sau 5-Metilpirazol (identici) — 1-Fenil-5-metilpirazol

Prin metilarea 3(5)-metilpirazolului cu iodură de metil și hidroxizi alcalini, sau prin tratarea sării sale de argint cu CH_3I, se obține un amestec de 1,3- și 1,5-dimetilpirazol.

Derivaţi hidrogenaţi ai pirazolului. *Tetrahidropirazolii* se mai numesc şi *pirazolidine*. Se cunosc cîţiva derivaţi N-fenilaţi ai pirazolidinei.

Dihidropirazolii sau *pirazolinele* se obţin prin reducerea pirazolilor, în special a N-fenil-pirazolilor, cu sodiu şi alcool. De asemenea se sintetizează pirazoline prin încălzirea hidrazonelor aldehidelor şi cetonelor α,β-nesaturate, cu acid acetic:



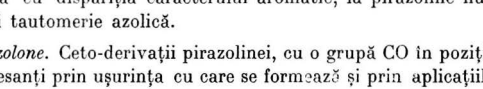


sau din olefine reactive şi diazo-derivaţi alifatici, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I).

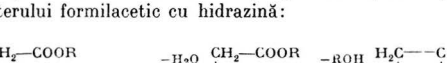
Odată cu dispariţia caracterului aromatic, la pirazoline nu se mai observă nici tautomerie azolică.

Pirazolone. Ceto-derivaţii pirazolinei, cu o grupă CO în poziţia 5 (sau 3) sînt interesanţi prin uşurinţa cu care se formează şi prin aplicaţiile lor practice. (Prin vecinătatea grupei CO cu N, combinaţiile acestea au structura unor amide sau mai degrabă a unor hidrazide.)

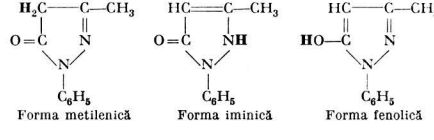
Combinaţia de bază a acestei clase, 5-pirazolona, se obţine prin condensarea esterului formilacetic cu hidrazină:



1-*Fenil*-3-*metil*-5-*pirazolona* (p. t. 127°), cel mai însemnat reprezentant al clasei, se obţine din ester acetilacetic şi fenilhidrazină (Knorr, 1883):



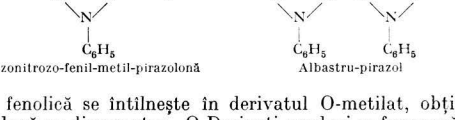
Fenil-metil-pirazolona poate reacționa după trei formule diferite și reprezintă deci un caz special de tautomerie:



Forma metilenică — Forma iminică — Forma fenolică

Un studiu spectral (UV, IR, RMN) al fenil-metil-pirazolonei a arătat că în dizolvanți inerți (ciclohexan, CCl_4, $CHCl_3$) această substanță există sub formă metilenică. În apă și în stare solidă predomină însă forma iminică, alături de cantități mai mici de formă fenolică (A. R. Katritzky, F. W. Maine, 1964).

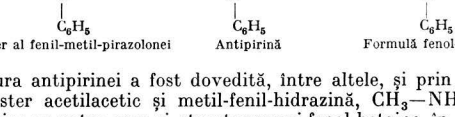
Se pot obține, pornind de la fenil-metil-pirazolonă, derivați ai tuturor celor trei forme tautomere: prin acțiunea acidului azotos se formează un izonitrozo-derivat, iar prin oxidare blîndă ia naștere un colorant de tipul indigoului, *albastrul-pirazol*, derivînd ambele de la forma metilenică:



Izonitrozo-fenil-metil-pirazolonă — Albastru-pirazol

Forma fenolică se întîlnește în derivatul O-metilat, obținut din fenil-metil-pirazolonă cu diazometan. O-Derivați analogi se formează prin acilarea fenil-metil-pirazolonei cu cloruri acide, în prezența alcaliilor.

Dacă însă metilarea se efectuează cu iodură de metil, în soluție de alcool metilic, la 100°, grupa CH_3 se leagă de azot și se obține un derivat al formei iminice, *1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona (antipirina)* (Knorr):



O-Metil-eter al fenil-metil-pirazolonei — Antipirină — Formulă fenol-betainică

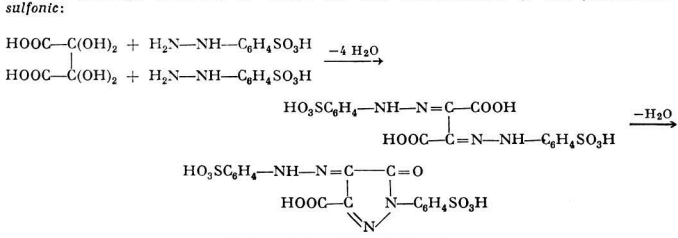
Structura antipirinei a fost dovedită, între altele, și prin sinteza ei directă din ester acetilacetic și metil-fenil-hidrazină, $CH_3-NH-NH-C_6H_5$.

Antipirina ar putea avea și structura unei fenol-betaine, în modul formulat mai sus (Michaelis), sau, mai exact, este în rezonanță cu o asemenea structură. Formula aceasta explică bine solubilitatea antipirinei în apă.

Antipirina (cristale, p. t. 112°) este o bază puternică, monoacidă, folosită ca analgezic. Un efect fiziologic asemănător are și salicilatul de antipirină, numit *salipirină*. Prin nitrozare directă se formează, din antipirină, 4-nitrozo-

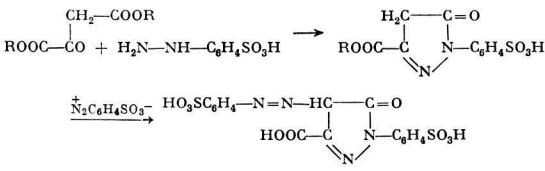
antipirina, de culoare verde, care redusă dă 4-amino-antipirina; prin metilarea acesteia, la grupa NH_2, se obține *4-dimetilamino-antipirina (piramidonul)*.

Coloranți pirazolonici. O grupă importantă de coloranți azoici sînt *coloranții pirazolonici*, al căror prototip, *tartrazina*, se obține din *acid dihidroxitartric* și *acid fenilhidrazinsulfonic*:



Tartrazină (formulare hidrazinică)

Procedeul tehnic întrebuințat astăzi pentru fabricarea tartrazinei, pornește de la esterul oxalilacetic, care se transformă, prin condensare cu acid fenilhidrazin-sulfonic, în acidul sulfofenil-pirazolon-carboxilic, iar acesta se cuplează apoi cu acid sulfanilic diazotat:

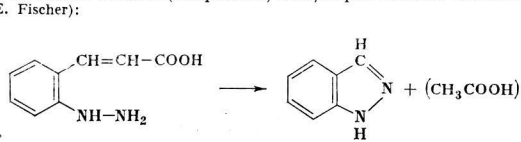


Tartrazină (formulare azoică)

Tartrazina este un colorant galben (acid) pentru lînă, deosebit de rezistent la lumină și la alte tratamente. Se utilizează și derivați ai tartrazinei, substituiți în nucleele benzenice; aceștia au nuanțe mai închise.

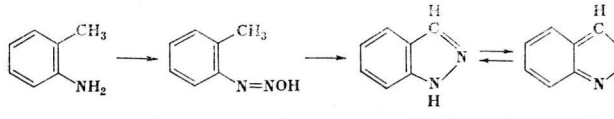
O altă clasă de coloranți pirazolonici se obțin din 1-fenil-3-metilpirazolonă, prin cuplare în poziția 4 cu amine aromatice diazotate. Variind aceste amine se obțin coloranți pirazolonici acizi, direcți sau cromabili, galbeni-roșii și roșii-albăstrui, caracterizați printr-o mare rezistență la lumină și spălare.

Grupa indazolului. *Indazolul* (benzpirazolul) se obține prin încălzirea acidului *o*-hidrazinocinamic (E. Fischer):



Indazol

sau printr-o curioasă reacție intramoleculară a următorului diazo-acid, obținut din *o*-toluidină:

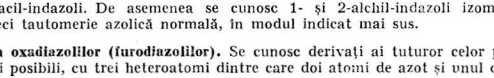


Indazol (formule tautomere)

Indazolul este o substanță cristalizată cu p. t. 146° și p. f. 270°. Indazolii sînt foarte slab bazici și formează săruri cu metale ca sodiul și argintul. Sînt rezistenți la agenți oxidanți, arătînd caracter aromatic.

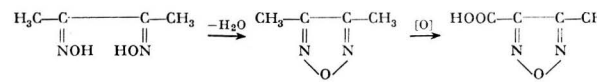
Indazolul liber este cunoscut într-o singură formă, dar la acilare se formează un amestec de 1- și 2-acil-indazoli. De asemenea se cunosc 1- și 2-alchil-indazoli izomeri. Indazolul prezintă deci tautomerie azolică normală, în modul indicat mai sus.

Grupa oxadiazolilor (furodiazolilor). Se cunosc derivați ai tuturor celor patru compuși heterociclici posibili, cu trei heteroatomi dintre care doi atomi de azot și unul de oxigen:

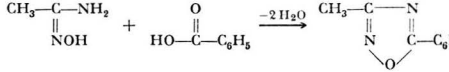


1,2,5-Oxadiazol (Furazan) — 1,2,3-Oxadiazol — 1,2,4-Oxadiazol (Azoximă) — 1,3,4-Oxadiazol

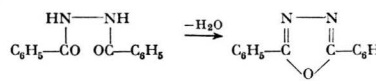
1,2,5-*Oxadiazolii (furazanii)* se formează din dioximele 1,2-dialdehidelor sau 1,2-dicetonelor (glioxime, v. vol. I) prin eliminare de apă (de ex. la încălzire cu amoniac). Din dimetilglioximă se formează astfel 3,4-*dimetilfurazanul*:



1,2,4-*Oxadiazolii (azoximele)* se obțin din *amidoxime* (vol. I) și acizi carboxilici:

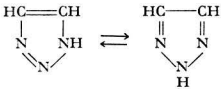


1,3,4-*Oxadiazolii* se obțin din diacil-hidrazine, prin eliminare de apă la încălzire sau cu agenți deshidratanți:



Oxadiazolii sînt compuși stabili, rezistenți la oxidare. În multe cazuri, oxidarea atacă numai catenele laterale (așa cum s-a formulat mai sus), nucleul oxadiazolic rămînînd neatins. Comportarea aceasta denotă caracter aromatic.

Grupa triazolilor. 1,2,3- și 1,2,5-*Triazolii*, numiți și *osotriazoli* sau *triazoli vicinali*, sînt tautomeri. În consecință nu există două substanțe corespunzînd formulelor I și II de mai jos, ci una singură:

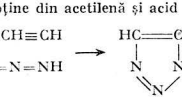


1,2,3-Triazol (I) 1,2,5-Triazol (II)

Din cauza nelocalizării atomului de hidrogen, pozițiile 3 și 4 (la grupele CH) sînt echivalente. Prin urmare nu există decît o singură serie de derivați monosubstituiți sau disubstituiți cu substituenți neidentici.

Prin alchilare sau acilare la azot se obțin două serii de derivați izomeri, corespunzînd formulelor I și II. Se va observa că în derivații N-substituiți corespunzînd formulei I, pozițiile 3 și 4 nu mai sînt echivalente:

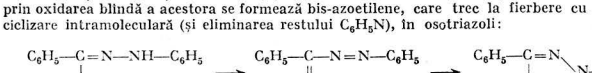
Osotriazolul (*v-triazolul*) se obține din acetilenă și acid azotidric, în soluție eterică:



Reacția aceasta se poate extinde la derivații acetilenei, precum și la derivații acidului azotidric. Triazolul se mai poate prepara și din acizii săi, prin decarboxilare.

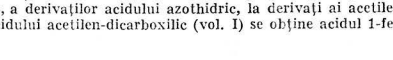
v-Triazolul (p.t. 23°; p.f. 204°) are un miros slab, aminic. Azotatul de argint precipită din soluția sa o sare de argint greu solubilă; pe de altă parte, cu acizii tari formează săruri ușor hidrolizabile. Inelul triazolic se bucură de o mare stabilitate și are caracter aromatic.

Derivații substituiți la azot ai 1,2,5-*triazolului (osotriazoli)* se obțin din osazone (p. 236); prin oxidarea blîndă a acestora se formează bis-azoetilene, care trec la fierbere cu acizi, prin ciclizare intramoleculară (și eliminarea restului C_6H_5N), în osotriazoli:

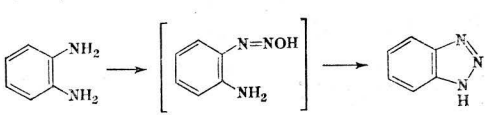


Osazona benzilului Trifenil-osotriazol

Derivații substituiți la azot ai 1,2,3-*triazolului* se prepară prin aplicarea reacției de adiție, menționată mai sus, a derivaților acidului azotidric, la derivații ai acetilenei. Din fenilazidă (vol. I) și esterul acidului acetilen-dicarboxilic (vol. I) se obține acidul 1-feniltriazol-4,5-dicarboxilic:

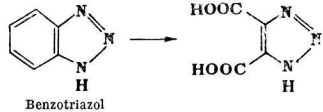


Benzotriazolul (azimidobenzenul) (cristale, p.t. 100°) se prepară din *o*-fenilendiamină și acid azotos (vol. I):



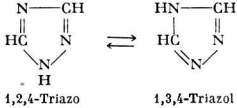
Nici în această combinație nu se poate atribui atomului de hidrogen un loc determinat la unul dintre atomii de azot. Se cunosc două serii de derivați alchilați ai benzotriazolului: unii cu alchilul legat de atomul de azot 1, alții de atomul 2.

Prin oxidarea energică a benzotriazolului, cu permanganat de potasiu, se atacă nucleul benzenic și se obține un acid dicarboxilic al triazolului:



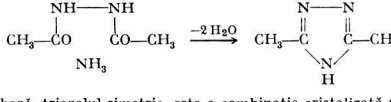
Benzotriazol

1,2,4- și 1,3,4-Triazolii (triazolii simetrici) arată o tautomerie asemănătoare triazolilor vicinali:



1,2,4-Triazo 1,3,4-Triazol

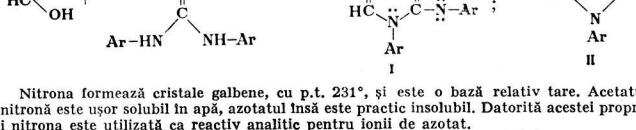
Derivații triazolului simetric se obțin din diacil-hidrazine și amoniac:



Compusul de bază, triazolul simetric, este o combinație cristalizată (p.t. 120°; p.f. 260°). Are un caracter foarte slab bazic, iar derivații cu grupa NH nesubstituită formează și săruri cu metalele. Comportarea acestor combinații este aromatică; inelul triazolic rezistă bine la agenții oxidanți; aceștia transformă catenele laterale în grupe carboxil.

Și în această clasă se cunosc două serii de produși substituiți la azot, unii derivînd de la formula de mai sus a 1,2,4-triazolului, alții de la 1,3,4-triazol.

Nitrona și alți compuși mezoionici. Sidnone. Un derivat al triazolului simetric, cunoscut mai de mult sub numele de *nitronă*, se obține din trifenil-aminoguanidină prin condensare cu acid formic (Ar = C_6H_5):



I II

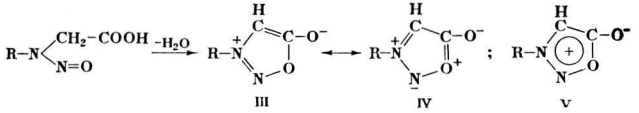
Nitrona formează cristale galbene, cu p.t. 231°, și este o bază relativ tare. Acetatul de nitronă este ușor solubil în apă, azotatul însă este practic insolubil. Datorită acestei proprietăți nitrona este utilizată ca reactiv analitic pentru ionii de azotat.

S-a atribuit la început nitronei o formulă biciclică cu punte endo-iminică (II). Această formulă calcă însă o regulă stereochimică fundamentală[1] și nu explică nici reacția de formare

[1] Regula lui Bredt (1905) care arată că nu pot exista compuși biciclici cu o dublă legătură la locul de ramificare de la care pornește puntea. O asemenea dublă legătură ar călca condiția coplanarității care este esențială pentru cuplarea electronilor π.

a substanței. S-a propus de aceea o formulare prin mai multe structuri limită, printre care se numără și structura amfionică I (A. Schönberg, 1938). Particularitatea moleculei de nitronă constă în aceea că ea nu poate fi reprezentată prin nici o structură limită covalentă, adică sarcinile nu se pot neutraliza intramolecular spre a da o moleculă covalentă (cum este cazul la structurile cu sarcini despărțite ale furanului, tiofenului și pirolului, v. p. 563). Aceeași situație se întîlnește la diazo-derivații alifatici și la azide (v. vol. I).

Alți compuși ce nu se pot formula decît prin structuri amfionice sînt așa-numitele *sidnone*, ce se obțin din N-nitrozo-N-alchil- (sau aril-)glicocol, prin eliminare de apă cu ajutorul anhidridei acetice (Earl și Mackney, 1935):

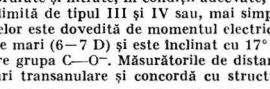


III IV V

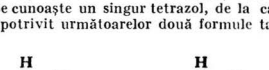
Sidnonele au caracter aromatic (W. Backer), recognoscibil prin marea lor stabilitate și prin faptul că ele pot fi clorurate și nitrate, în condiții adecvate, la grupa CH. Sidnonele pot fi formulate prin structuri limită de tipul III și IV sau, mai simplu, prin formule de tipul V. Structura betainică a sidnonelor este dovedită de momentul electric al alchil- și aril-sidnonelor, care are valori excepțional de mari (6—7 D) și este înclinat cu 17° față de axa legăturii R—N, polul negativ fiind dirijat spre grupa C—O⁻. Măsurătorile de distanțe interatomice exclud prezența unor punți sau legături transanulare și concordă cu structura monociclică, aromatică.

Sidnonele și alți compuși similari cu structură amfionică se mai numesc și *compuși mezoionici*.

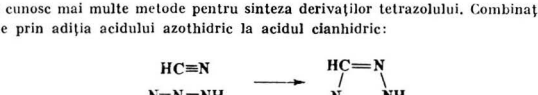
Grupa tetrazolului. Derivații tetrazolului arată același fenomen de tautomerie ca pirazolii, imidazolii și triazolii. Se cunoaște un singur tetrazol, de la care derivă însă două serii de derivați substituiți la azot, potrivit următoarelor două formule tautomere:



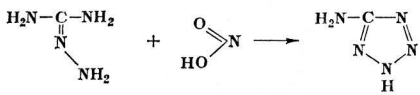
Se cunosc mai multe metode pentru sinteza derivaților tetrazolului. Combinația de bază se obține prin adiția acidului azothidric la acidul cianhidric:



Derivați C-alchilați sau C-arilați ai tetrazolului se obțin din nitrili și acid azothidric sau ioni de azide anorganice (A. Hantzsch, 1901; O. Dimroth, 1910):



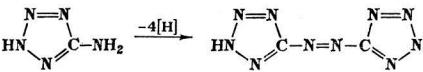
Prin condensarea aminoguanidinei cu acid azotos, se obține 5-aminotetrazolul (J. Thiele, 1892):



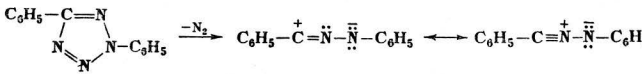
Tetrazolul (cristale incolore, p.t. 156°, solubile în apă) nu are proprietăți bazice, este în schimb un acid destul de puternic; formează săruri cu alcaliile și cu metalele grele, argintul, cuprul și mercurul. Cele din urmă explodează violent la încălzire.

Derivații tetrazolului au o remarcabilă stabilitate, datorită caracterului lor aromatic. 5-Aminotetrazolul se poate diazota în același mod ca aminele aromatice și dă săruri de diazoniu arătînd reacțiile normale ale diazo-derivaților (cuplare cu fenolii). Prin reducerea acestor săruri se obține 5-hidrazinotetrazolul; prin reducere mai energică se elimină restul diazo și se obține tetrazolul.

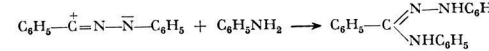
Remarcabilă este rezistența 5-aminotetrazolului față de agenții oxidanți. Prin fierbere cu o soluție alcalină de permanganat, acest compus trece într-un azo-derivat:



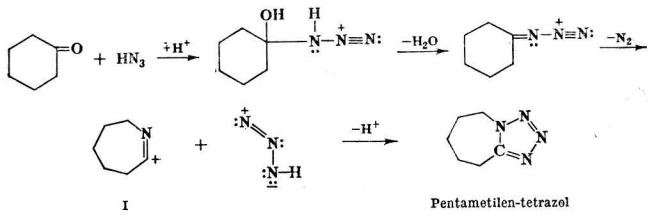
Prin încălzirea 2,5-difeniltetrazolului la 150° se elimină azot și se formează o *nitril-imină* disubstituită, instabilă și neizolabilă:



Dacă descompunerea 2,5-difeniltetrazolului se face în prezență de reactanți nucleofili, nitril-imina formată reacționează cu aceștia, de exemplu:



Pentametilen-tetrazolul, numit (impropriu) și *pentazol* sau *cardiazol*, este un medicament întrebuințat ca stimulent al inimii. Pentametilen-tetrazolul se obține prin acțiunea acidului sulfuric concentrat asupra unei soluții benzenice de ciclohexanonă și acid azothidric în exces:



I

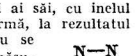
Pentametilen-tetrazol

Ca produs secundar se formează caprolactamă (vol. I), care provine din cationul intermediar I și apă. Un alt procedeu pornește de la oxima ciclohexanonei care tratată cu acid sulfuric și acid azothidric suferă o transpoziție Beckmann, dînd același intermediar I (vol. I).

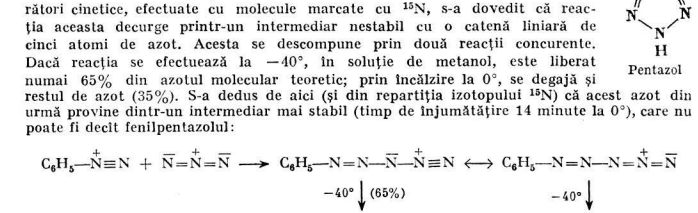
Săruri de tetrazoliu se obțin ușor prin oxidarea formazanilor cu nitrit de amil în acid mineral concentrat, cu tetraacetat de plumb sau cu bromsuccinimidă (R = fenil sau un alt aril) (Pechmann, 1895):

Sărurile de tetrazoliu sînt incolore sau gălbui și solubile în apă. Sub acțiunea agenților reducători slabi ele trec în formazani (v. p. 77), colorați intens și insolubili. Datorită acestei proprietăți, sărurile de tetrazoliu sînt utilizate ca reactivi pentru recunoașterea sistemelor enzimatice reducătoare. Sărurile de tetrazoliu servesc de ex. pentru recunoașterea puterii de încolțire a semințelor, căci semințele moarte nu mai conțin enzime reducătoare.

Pentazoli. Numeroase încercări de a prepara pentazolul sau derivați ai săi, cu inelul compus numai din atomi de azot, nu au condus, pînă în timpul din urmă, la rezultatul urmărit. Astfel, la tratarea unei sări de diazoniu cu azidă de sodiu se obține numai fenilazidă și azot molecular (A. Hantzsch, 1903). Prin măsurători cinetice, efectuate cu molecule marcate cu ^{15}N, s-a dovedit că reacția aceasta decurge printr-un intermediar nestabil cu o catenă liniară de cinci atomi de azot. Acesta se descompune prin două reacții concurente. Dacă reacția se efectuează la −40°, în soluție de metanol, este liberat numai 65% din azotul molecular teoretic; prin încălzire la 0°, se degajă și restul de azot (35%). S-a dedus de aici (și din repartiția izotopului ^{15}N) că acest azot din urmă provine dintr-un intermediar mai stabil (timp de înjumătățire 14 minute la 0°), care nu poate fi decît fenilpentazolul:

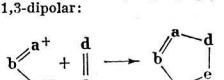


Pentazol



Concluzia aceasta a fost confirmată prin izolarea fenilpentazolului. Acest compus este stabil la −78°, dar se descompune la 0° (timp de înjumătățire, în metanol, 14 minute). În mod similar au fost preparați fenilpentazoli substituiți, în poziția *para* a nucleului benzenic, cu grupe C_2H_5O, $(CH_3)_2N$, NO_2 etc. Aceștia sînt mai stabili decît fenilpentazolul (timp de înjumătățire 1−2 ore) (R. Huisgen, 1956−1959).

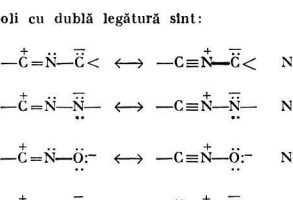
Sinteze de azoli prin cicloadiții 1,3-dipolare. Mulți compuși heterociclici cu inele de cinci atomi se pot obține prin reacții de cicloadiție [3 + 2] (v. vol. I), în care una dintre componente posedă un sistem 1,3-dipolar:



Sistemul 1,3-dipolar necesar pentru o asemenea reacție posedă la una din margini un sextet de electroni și deci o sarcină pozitivă, iar la cealaltă margine o pereche de electroni neparticipanți, cu o sarcină negativă. Se disting două tipuri de asemenea 1,3-*dipoli*:

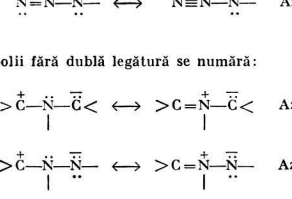
cu dublă legătură (b = N) — fără dublă legătură (b = N sau O)

Cîțiva 1,3-dipoli cu dublă legătură sînt:



Nitril-ilide — Nitril-imine — Nitril-oxizi — Diazo-alcani — Azide

Printre 1,3-dipolii fără dublă legătură se numără:



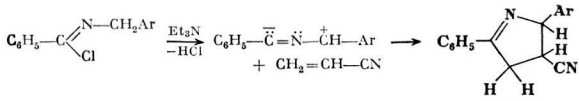
Azometin-ilide — Azometin-imine — Carbonil-ilide — Carbonil-imine

Cea de-a doua componentă, așa-numitul 1,3-*dipolarofil* (d=e), poate fi o alchenă cu dubla legătură activată prin tensiune angulară sau prin grupe fenil (ca stirenul sau stilbenul) sau o acetilenă; la fel reacționează cetenele, izocianații, acrilonitrilul etc.

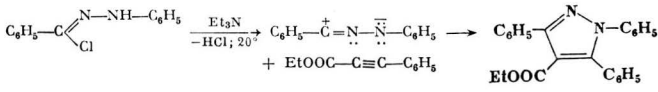
Deși unele cicloadiții 1,3-dipolare sînt cunoscute mai de mult, domeniul acesta a fost amplu studiat și îmbogățit de R. Huisgen și colab. după 1957. Cicloadițiile 1,3-dipolare sînt insensibile la catalizatori și nu prea mult influențate de schimbarea dizolvanților, în concordanță cu mecanismul lor prin stări de tranziție ciclice. Aici ne mărginim la puține exemple.

Nitril-ilide. N-(*p*-Nitrobenzil)-imidoilclorura acidului benzoic elimină HCl cu trietilamină, la temperatura camerei în soluție benzenică și dă o nitril-ilidă neizolabilă, dar care poate

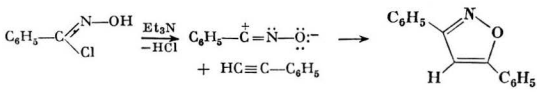
fi captată de un 1,3-dipolarofil, de ex. de acrilonitril. Se formează o *pirolină* (Ar = *p*-$O_2NC_6H_4$) (Huisgen, 1962):



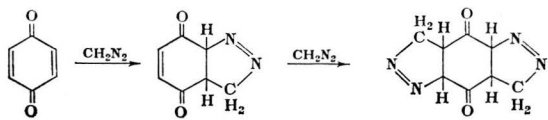
Nitril-imine. 2,5-Difeniltetrazolul, încălzit la 150°, dă întîi o nitril-imină nestabilă, care poate fi captată cu reactanți nucleofili (v. p. 654). Aceeași nitril-imină se formează și din clorura de imidoil de mai jos (obținută din benzoil-fenilhidrazină: $C_6H_5CONH—NHC_6H_5 + PCl_5$) la tratare cu o amină terțiară. Nitril-imina, obținută pe oricare din căile acestea, poate fi captată cu o alchină, de ex. cu esterul acidului fenilpropiolic, dînd un *pirazol* (Huisgen, 1955):



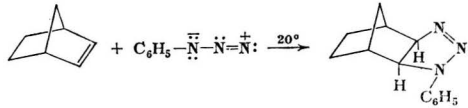
Nitril-oxizii, care se obțin ușor din clorurile acizilor hidroxamici și amine terțiare, reacționează la temperatura camerei cu alchene tensionate dînd dihidroizoxazoli, sau cu alchine dînd *izoxazoli* (A. Quilico, 1937):



Diazo-alcanii, de exemplu diazometanul, se adiționează la duble legături ale alchenelor de ex. la butadienă sau la fumarat de etil, dînd *pirazoline*; în mod similar reacționează cu tripla legătură, dînd *pirazoli* (vol. I). Cu *p*-benzochinonă, diazometanul dă naștere unei mono- și unei dipirazoline:



Fenilazida reacționează la temperatura camerei cu alchene tensionate, de ex. cu biciclo-[2,2,1]heptena, dînd *triazoline* (Alder și Stein, 1935):

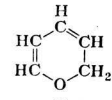


Despre reacții similare ale acidului azothidric cu alchine, ducînd la osotriazoli v. p. 651.

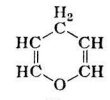
III. INELE DE ȘASE ATOMI, MONOHETEROATOMICE

1. PIRANI, PIRONE ȘI SĂRURI DE PIRILIU

Cei doi compuși heterociclici cu un inel de șase atomi și un atom de oxigen drept heteroatom, *α-piranul* și *γ-piranul*, sînt enol-eteri extrem de nesaturați și din cauza aceasta nu au putut fi preparați pînă acum.



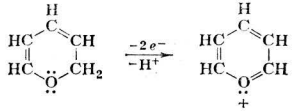
α-Piran



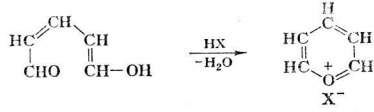
γ-Piran

Au fost însă obținuți prin sinteză derivați alchilați ai piranilor (cu grupe CR_2 în locul grupelor CH_2). În clasa hidraților de carbon se găsesc mulți compuși care conțin inel tetrahidropiranic (piranozic).

Piranii nu îndeplinesc o condiție esențială a stării aromatice, aceea a conjugării continue. Prin eliminarea a doi electroni și a unui proton (oxidare), starea aromatică devine posibilă; totodată sistemul se stabilizează. Se obține astfel cationul unei *sări de piriliu*, cu un sistem de electroni π comparabil cu al piridinei, dar cu o sarcină pozitivă la oxigen:



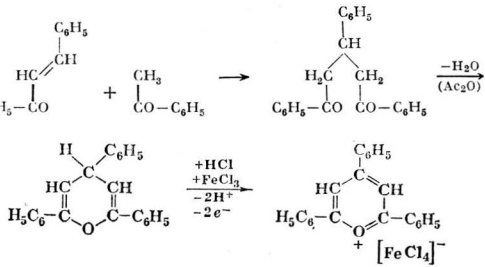
Săruri de piriliu. *Metode de preparare.* 1. 1,5-Dialdehidele și 1,5-dicetonele se transformă sub influența unor agenți deshidratanți, cum sînt $FeCl_3$, $SbCl_5$, $POCl_3$ și H_2SO_4 conc., în săruri de piriliu (W. Dilthey, 1916). Prin această metodă se poate obține cu randament mic chiar sarea de piriliu de bază, pornindu-se de la aldehidă glutaconică (p. 691):



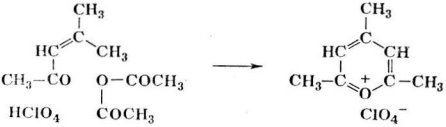
Mult mai stabile sînt sărurile de piriliu cu grupe alchil sau aril la nucleu.

2. În loc de a porni de la 1,5-dicetone preformate, acestea se pot obține chiar în cursul reacției prin condensarea unei cetone α,β-nesaturate cu o

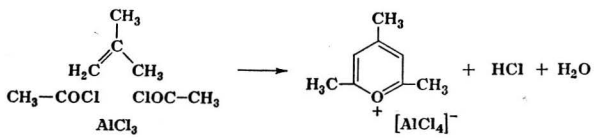
metil-cetonă, în prezența unui agent deshidratant (de ex. anhidridă acetică) și a unui oxidant (capabil totodată de a da o sare de piriliu greu solubilă), cum este $FeCl_3$. Din benzilidenacetofenonă (chalconă) și acetofenonă se obține astfel o sare de 2,4,6-trifenilpiriliu (W. Dilthey, 1919):



3. Cetonele α,β-nesaturate reacționează cu anhidrida acetică, în prezența acidului percloric, dînd percloraţi de piriliu. Din oxidul de mesitil se obține astfel percloratul de 2,4,6-trimetilpiriliu (W. Schneider, 1922; O. Diels și K. Alder, 1927):



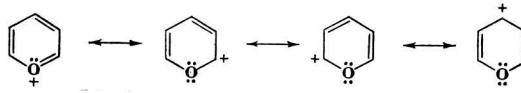
4. Deosebit de ușor se obțin săruri de piriliu substituite prin condensarea olefinelor terțiare cu cloruri acide, în prezența clorurii de aluminiu. Astfel din izobutenă și clorură de acetil se formează cloroaluminatul de 2,4,6-trimetilpiriliu (Nenițescu și A. Balaban, 1958):



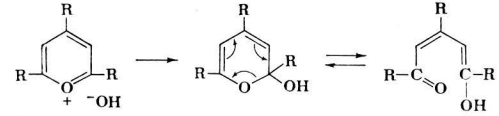
În mod similar se obține percloratul de 2,4,6-trimetilpiriliu pornind de la alcool *terț*-butilic (în loc de izobutenă), prin tratare cu anhidridă acetică și acid percloric (Praill, 1961; Nenițescu și Balaban, 1961).

Proprietăți. Sărurile de piriliu sînt substanțe cristalizate, ușor solubile în apă, cu reacție neutră (sărurile unor baze tari). Numai percloraţii, cloroferaţii şi picraţii sînt relativ greu solubili.

Datorită sarcinii pozitive, sărurile de piriliu reacționează deosebit de ușor (mai ușor decît piridina; v. acolo) cu agenți nucleofili, în pozițiile α și γ:

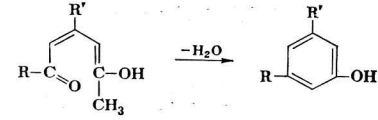


Prin tratarea sărurilor de piriliu cu hidroxizi alcalini nu se obțin bazele libere de piriliu, ci combinaţii hidroxilice covalente, numite *pseudobaze*, în care grupa HO este legată de unul din atomii de carbon din pozițiile α sau γ, de obicei de primul. Pseudobazele de acest fel sînt în echilibru cu 1,5-dicetonele nesaturate izomere:

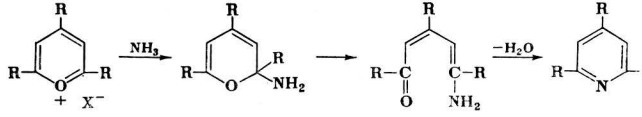


Ion de piriliu — Pseudobază — 1,5-Dicetonă

Tratate cu acizi, pseudobazele regenerează sărurile de piriliu. Cînd substituenții R, din pozițiile α, sînt grupe CH_3 sau CH_2R, se formează, la încălzire cu baze, fenoli substituiți (A. Baeyer, 1911):



Nu numai ionul hidroxil, ci numeroşi alţi reactanţi nucleofili, de tipul $:AH_2$, se combină cu sărurile de piriliu la fel ca ionul HO^-, dînd diferiţi compuşi aromatici sau heterociclici. Cu amoniacul se formează piridine (A. Baeyer, 1910):

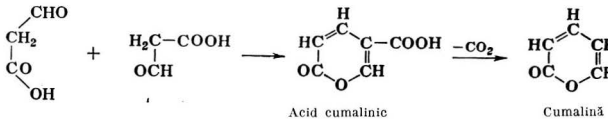


Cu amine primare iau naştere săruri de N-alchil-piridiniu, cu hidroxilamină piridin-N-oxizi, cu nitrometan derivaţi ai nitrobenzenului etc.

Pirone. Prin înlocuirea grupei CH_2 din pirani, cu grupa carbonil, se obţin *α-pirona* şi *γ-pirona* (β-pirone nu pot exista, după cum nu sînt posibile nici *m*-chinone).

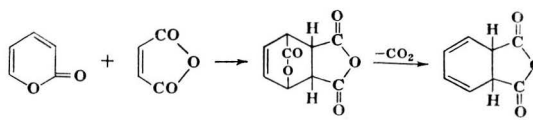
α-Pirona sau *cumalina* se prepară prin decarboxilarea *acidului cumalinic* care, la rîndul lui, ia naştere din acidul malic, sub acţiunea acidului sulfuric. Intermediar se formează semialdehida acidului malonic (acidul formilacetic, p. 58; reacţie generală a α-hidroxi-acizilor); aceasta se autocondensează:

$$HOOC-CH_2-CHOH-COOH \longrightarrow HOOC-CH_2-CHO + CO + H_2O$$



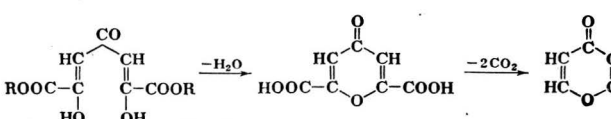
Acid cumalinic Cumalină

α-Pirona (lichid incolor, p. t. +5°; p. f. 206°) are proprietăţile unei aldo-enol-lactone nesaturate, ce nu este stabilizată prin conjugare aromatică. Inelul se deschide uşor sub acţiunea alcaliilor. Hidrogenarea catalitică duce la δ-valerolactonă, alături de acid valerianic. Faţă de filodiene, α-pirona se comportă ca o dienă; cu anhidrida maleică dă un aduct, care elimină CO_2 la încălzire dind anhidrida acidului dihidroftalic:



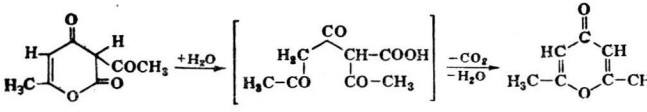
Inelul α-pironei se întîlneşte în catena laterală a unor glicozide din clasa steroidelor (v. „Steroide din ceapa de mare").

γ-Pirona (cristale, p. t. 32°; p. f. 215°, fără descompunere) se formează prin distilarea uscată a *acidului chelidonic* (acidul 4-cetopiran-2,6-dicarboxilic). Acesta se prepară prin încălzirea esterului acetondioxalic (p. 57), formulat aici ca enol, cu acid clorhidric concentrat:



Ester acetondioxalic Acid chelidonic γ-Pironă

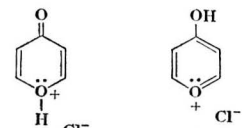
Proprietăţile remarcabile ale inelului γ-pironic au fost studiate mai ales asupra omologului superior, 2,6-*dimetil-γ-pirona*. Combinaţia aceasta se obţine uşor prin acţiunea acidului clorhidric asupra *acidului dehidracetic* (v. p. 79) (E. Feist, 1896):



Acid dehidracetic — Acid dehidracetic (formularea aciclică ipotetică) — 2,6-Dimetil-γ-pironă

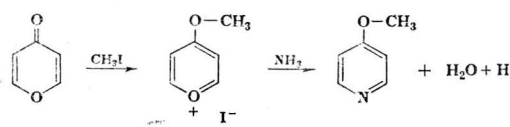
2,6-Dimetil-γ-pirona formează cristale incolore, cu p. t. 131° şi p. f. 248°; este uşor solubilă în apă şi alcool şi greu solubilă în eter de petrol. Soluţia în apă este neutră.

2,6-Dimetil-γ-pirona prezintă o serie de proprietăţi care nu coincid cu cele prevăzute pe baza formulei uzuale. De aceea, încă din perioada clasică, această substanţă a provocat un viu interes (şi a fost studiată de Werner, Hantzsch, Baeyer şi Kehrmann). În primul rînd trebuie semnalată formarea de săruri cristalizate cu acizii tari (J. N. Collie, 1899). S-a atribuit la început acestor săruri formula unor *săruri de oxoniu*, analoage celor provenite din eteri (vol. I). Corectă este însă formularea ca *săruri de piriliu*, cu protonul fixat la oxigenul exociclic. În această structură, nucleul este stabilizat prin conjugarea aromatică a electronilor π.

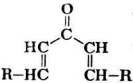


Formulare ca sare de oxoniu — Formulare ca sare de piriliu, cu structură aromatică

În sprijinul acestei formulări pledează faptul că alchilarea cu halogenuri de alchil are loc la oxigenul exociclic, ceea ce se recunoaşte din faptul că la tratarea sărurilor respective cu amoniac se formează alcoxi-piridine:



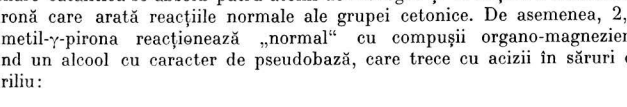
Şi alte cetone formează săruri cu acizii; acestea au însă proprietăţi mult deosebite de ale sărurilor γ-pironelor. Astfel, dibenzilidenacetona formează cu acizii tari săruri colorate ce se hidrolizează uşor, în contact cu apa, regenerînd cetona („săruri halocrome"). Dimpotrivă, sărurile de piriliu sînt incolore şi se dizolvă în apă cu reacţie neutră. De aici urmează că atomul de oxigen din ciclu, prin care pironele se deosebesc de cetonele nesaturate, modifică adînc repartiţia electronilor π în nucleu.



Cetonă nesaturată, dă săruri colorate

I II

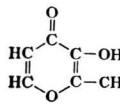
În afară de formarea de săruri, nici alte proprietăţi chimice ale γ-pironelor nu sînt redate mulţumitor de formula obişnuită (I). Astfel, γ-pironele nu reacţionează cu reactivii caracteristici ai grupei carbonil, cum sînt hidroxilamina şi fenilhidrazina şi nici nu adiţionează brom la dublele legături, ci (în cazul 2,6-dimetilpironei) formează cu bromul produşi de substituţie în poziţiile 3,5. S-a luat de aceea în discuţie o formulă (II), cu sarcini despărţite, care, nemaiavînd grupă carbonil şi conţinînd un sistem de electroni π aromatic, este natural să nu poată da reacţiile menţionate. Nici această formulă nu este însă complet satisfăcătoare, căci faţă de unii reactivi γ-pironele se comportă ca şi cum ar avea formula I. Aşa de exemplu, prin hidrogenare catalitică se absorb patru atomi de hidrogen şi se obţine o tetrahidropironă care arată reacţiile normale ale grupei cetonice. De asemenea, 2,6-dimetil-γ-pirona reacţionează „normal" cu compuşii organo-magnezieni, dînd un alcool cu caracter de pseudobază, care trece cu acizii în săruri de piriliu:

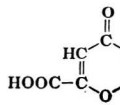


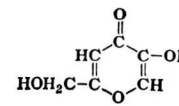
În sfîrşit, dacă electronii ar avea o repartiţie fixă, „îngheţată", conform formulei II, atunci momentul electric ar trebui să fie mult mai mare decît cel măsurat experimental. (S-a găsit 4,0 D la 2,6-dimetil-γ-pironă, o valoare mai mare decît cea calculată pentru formula I, dar mult mai mică decît cea prevăzută pentru II.) S-a ajuns astfel la concepţia că repartiţia electronilor π în molecula γ-pironelor nu este corect reprezentată nici prin formula I, nici prin formula II, ci este o repartiţie intermediară („mezomeră") între

stările extreme reprezentate prin aceste scheme. Din punct de vedere istoric este interesant că această interpretare (F. Arndt, 1924) este anterioară apariției teoriei mezomeriei și a rezonanței.

Derivați naturali ai γ-pironei. Acidul chelidonic, menționat mai sus, a fost izolat din rostopască *(Chelidonium majus)* și din alte papaveracee.


Maltol


Acid meconic

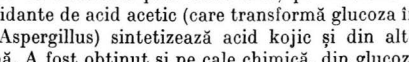

Acid kojic

Maltolul, 2-metil-3-hidroxi-4-pirona (p. t. 160°) este relativ mult răspîndit în vegetale. A fost izolat din acele de brad și din coaja de zadă; de asemenea se formează la prăjirea malțului și la hidroliza streptomicinei. Combinația această dă cu clorură ferică (întocmai ca și celelalte β-hidroxipirone) o coloratie roșie caracteristică.

Acidul meconic se găsește în opiu, legat ca sare de alcaloizii macului. Prin distilare uscată se decarboxilează dînd 3-*hidroxi-γ-pirona*, omologul inferior al maltolului, numit curent *acid piromeconic*.

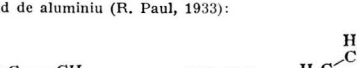
Acidul kojic se formează prin cultivarea, pe fructoză sau pe manitol, a bacteriilor oxidante de acid acetic (care transformă glucoza în acid gluconic). Alte bacterii (Aspergillus) sintetizează acid kojic și din alte monozaharide sau din glicerină. A fost obținut și pe cale chimică, din glucoză. Acest derivat natural al pironei conține încă inelul piranozic al monozaharidei din care provine.

Dihidropirani. *Dihidropiranul* se obține prin trecerea alcoolului tetrahidrofurfurilic peste un catalizator de oxid de aluminiu (R. Paul, 1933):

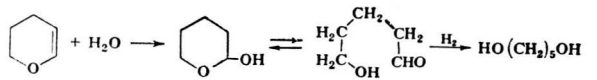


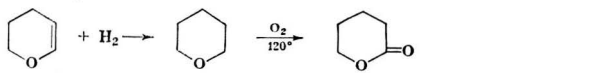
Dihidropiran

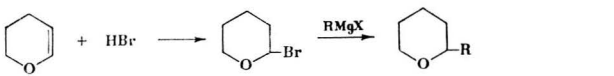
Dihidropiranul este un lichid incolor cu p.f. 84°. Fiind ușor de obținut a fost utilizat în numeroase sinteze. Prin trecere peste un catalizator de silicat de aluminiu, la 450°, suferă o descompunere în etenă și acroleină („descompunere retrodienică"):

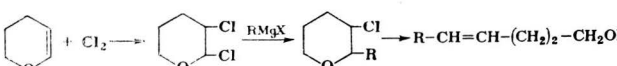


Dubla legătură din molecula dihidropiranului este reactivă și ia parte la numeroase reacții de adiție, de exemplu:



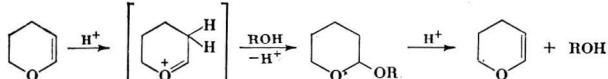






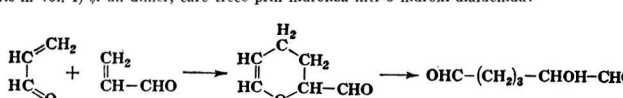
După cum se vede, aceste reacții și altele similare deschid drumuri noi pentru sinteza unor compuși alifatici cu grupe funcționale în pozițiile 1–5, greu de preparat pe altă cale.

Dihidropiranul este folosit ca agent de protejare pentru grupa OH:



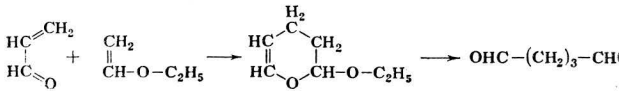
În modul acesta alcoolul poate fi supus unor reacții în care grupa OH liberă ar fi distrusă. La sfîrșit alcoolul poate fi ușor regenerat prin cataliză acidă.

Se mai pot obține derivați ai dihidropiranului prin sinteze dien ale aldehidelor și cetonelor α,β-nesaturate. Astfel, acroleina formează (în afară de polimerul macromolecular descris în vol. I) și un dimer, care trece prin hidroliză într-o hidroxi-dialdehidă:



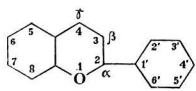
Metil-vinil-cetona se comportă la fel:

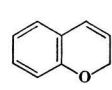
Acroleina se condensează în mod similar cu eteri vinilici:



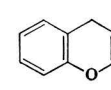
2. GRUPA BENZOPIRANULUI

Principalele tipuri. *Benzo-α-piranul (α-cromena)* și *benzo-γ-piranul (γ-cromena)* sînt compuși nestabili, întocmai ca piranii simpli:



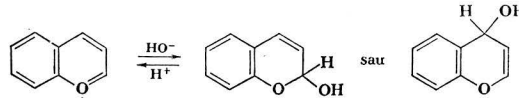


Benzo-α-piran
(α-Cromenă)



Benzo-γ-piran
(γ-Cromenă)

Sărurile de benzopiriliu corespunzătoare sînt însă stabile. Acestea se obțin din (unele) cromene, prin tratare cu acizi în prezența unui agent oxidant. La varierea *pH*-ului, sărurile de benzopiriliu se transformă reversibil în *cromenoli*, cu caracter de *pseudobaze:*

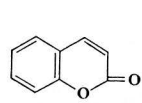


Sare de benzopiriliu

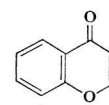
α-Cromenol

γ-Cromenol

Produșii de oxidare corespunzători cromenolilor sînt *cumarina* și *cromona:*

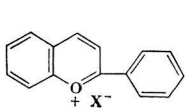


Cumarină

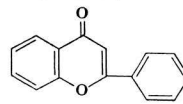


Cromonă

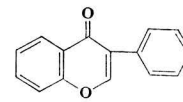
În vegetale se găsesc numeroşi derivaţi ai sărurilor de benzopiriliu, derivînd de la cumarină şi cromonă. Un tip mult răspîndit conţine o grupă fenil în poziţia 2, un altul mai rar în poziţia 3, de exemplu:



Sare de flaviliu



Flavonă

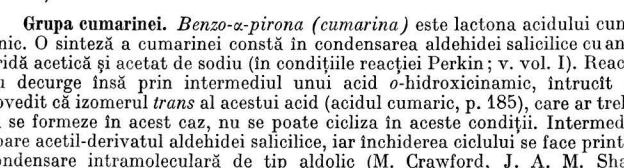


Izoflavonă

Compuşii din această clasă apărînd în natură conţin grupe hidroxil în diferite poziţii ale nucleelor benzenice sau piranice. Mulţi se găsesc sub formă de glicozide (coloranţi de flori şi fructe).

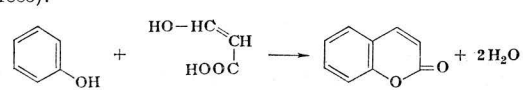
Dihidro-benzopiranul se numeşte şi *croman*, iar derivatul său fenilat în poziţia 2, *flavan*. De la flavan derivă importantele taninuri catechinice (p. 676).

Grupa cumarinei. *Benzo-α-pirona (cumarina)* este lactona acidului cumarinic. O sinteză a cumarinei constă în condensarea aldehidei salicilice cu anhidridă acetică şi acetat de sodiu (în condiţiile reacţiei Perkin; v. vol. I). Reacţia nu decurge însă prin intermediul unui acid *o*-hidroxicinamic, întrucît s-a dovedit că izomerul *trans* al acestui acid (acidul cumaric, p. 185), care ar trebui să se formeze în acest caz, nu se poate cicliza în aceste condiţii. Intermediar apare acetil-derivatul aldehidei salicilice, iar închiderea ciclului se face printr-o condensare intramoleculară de tip aldolic (M. Crawford, J. A. M. Shaw, 1953):



Cumarină

Extinderea acestei reacţii la *o*-hidroxi-cetone aromatice duce la cumarine substituite în poziţia 4. O altă sinteză constă în tratarea fenolului cu acid malic şi acid sulfuric concentrat. În aceste condiţii acidul malic trece în acid formilacetic (v. p. 84 şi 661), care reacţionează mai departe cu fenolul (Pechmann, 1883):



Prin aplicarea acestei metode la fenoli substituiți se obțin cumarine substituite în nucleul benzenic.

Cumarina formează cristale cu p.t. 70° și p.f. 290°, distilabile cu vapori de apă. Are un miros plăcut de fîn proaspăt și este principiul odoriferant din vinariță *(Asperula odorata)*, din sulfină *(Melilotus officinalis)*, din vițelar *(Anthroxanthum odoratum)*, din fasolea tonca *(Dipterix odorata)* și din multe alte plante. Cumarina sintetică servește în parfumerie și în cofetărie.

Derivații cumarinei prezintă, în soluție alcalină diluată, o fluorescență albastră. La încălzire cu hidroxizi alcalini, inelul pironic (lactonic) se deschide și se formează sarea acidului cumarinic.

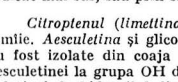
În diverse familii de plante se găsesc numeroși derivați ai cumarinei, proveniți din cumarină prin substituire în ambele nuclee cu grupe OH sau CH_3O, cu un inel furanic sau cu resturi izopentanice. Mulți dintre acești compuși se întîlnesc în plante sub forma de glicozide. Vom menționa aici cîteva exemple.

Umbeliferona, 7-hidroxicumarina, se găsește liberă în florile de mușețel și în coaja tulichinei sau lemn chinezc (*Daphne mezereum*) și se obține prin distilarea uscată a rășinilor de umbelifere. Poate fi obținută pornind de la aldehida β-resorcilică și anhidridă acetică, în modul indicat mai sus, sau prin sinteză Pechmann, din resorcină, acid malic și acid sulfuric.

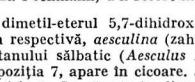
Citroptenul (limettina), dimetil-eterul 5,7-dihidroxicumarinei, se găsește în uleiul de lămîie. *Aesculetina* și glicozida respectivă, *aesculina* (zaharul legat la grupa OH din poziția 6) au fost izolate din coaja castanului sălbatic (*Aesculus hyppocastanum*). *Cicoriina*, glicozida aesculetinei la grupa OH din poziția 7, apare în cicoare. *Scopoletina* este eterul metilic al aesculetinei, la hidroxilul din poziția 6. Se găsește în diverse specii de scopolia.

Bergaptolul, menționat aici ca exemplu din grupa furo-cumarinelor, a fost izolat din uleiul de bergamot. Eterul metilic la grupa OH, *bergaptenul*, se găsește în rozacee. Combinația corespunzătoare fără grupă OH, *psoralenul*, a fost de asemenea găsit în vegetale. *Imperatorina*, din *Imperatoria ostrutium*, conține un rest de izopren legat ca eter.

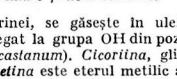
Funcțiunea fiziologică a cumarinelor în plantă nu este cunoscută. Asupra peștilor, cumarina și hidroxi-cumarinele au o acțiune narcotică și toxică.



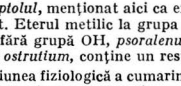
Umbeliferonă



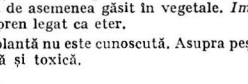
Citropten



Aesculetină



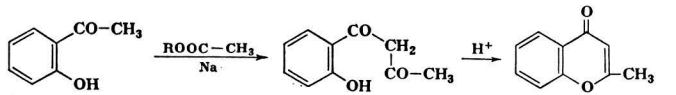
Bergaptol



Imperatorină

Grupa cromonei și a flavonei. O metodă pentru sinteza nucleului cromonei pornește de la *o*-hidroxiacetofenonă, care se condensează cu un ester

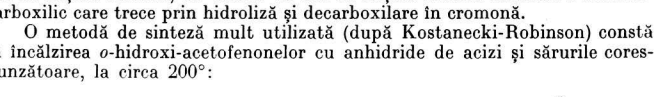
în prezența sodiului metalic (condensare Claisen), iar apoi se ciclizează în prezență de acid (Kostanecki, 1900):



o-Hidroxiacetofenonă — α-Metilcromonă

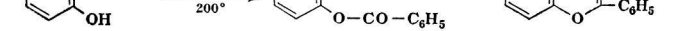
Reacția aceasta se poate aplica și esterilor altor acizi: cu benzoat de etil se obține flavona, cu oxalat de etil se obține esterul acidului 2-cromoncarboxilic care trece prin hidroliză și decarboxilare în cromonă.

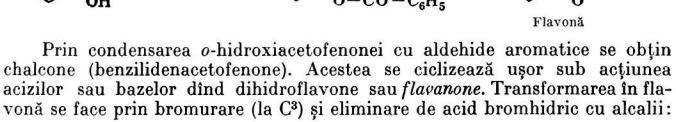
O metodă de sinteză mult utilizată (după Kostanecki-Robinson) constă în încălzirea *o*-hidroxi-acetofenonelor cu anhidride de acizi și sărurile corespunzătoare, la circa 200°:



Flavonă

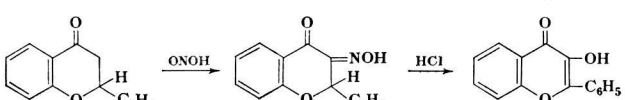
Prin condensarea *o*-hidroxiacetofenonei cu aldehide aromatice se obțin chalcone (benzilidenacetofenone). Acestea se ciclizează ușor sub acțiunea acizilor sau bazelor dînd dihidroflavone sau *flavanone*. Transformarea în flavonă se face prin bromurare (la C^3) și eliminare de acid bromhidric cu alcalii:





o-Hidroxi-benzilidenacetofenonă — Flavanonă — Flavonă

Aceste metode se pot aplica și la derivații hidroxilați în nucleele benzenice, obținîndu-se astfel hidroxi-cromone sau hidroxi-flavone. Numeroase flavone găsite în natură derivă de la 3-hidroxiflavonă sau *flavonol*. Acest compus poate fi obținut din flavanonă prin izonitrozare cu nitrit de amil și acid clorhidric, urmată de hidroliza izonitrozo-derivatului obținut:

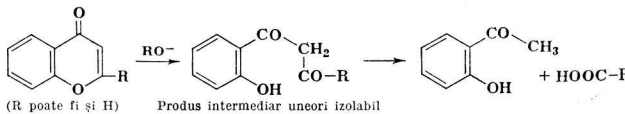


Flavanonă — Izonitrozo-flavanonă — Flavonol

Cromona formează cristale incolore cu p.t. 59°. Proprietățile ei sînt, în multe privințe, asemănătoare cu ale γ-pironei. Ca și aceasta este neutră, iar soluția ei benzenică depune la introducere de acid clorhidric un clorhidrat incolor. Sarea aceasta expusă la aer pierde acid clorhidric, regenerînd cromona (care este deci mai puțin bazică decît pirona).

Flavona formează cristale incolore, cu p.t. 99—100°. În apă se dizolvă greu; în acid sulfuric concentrat dă o soluție incoloră cu fluorescență violetă, care la diluare cu apă precipită flavona neschimbată (sare de piriliu ușor hidrolizabilă).

Prin încălzire cu alcoxizi de sodiu, inelul flavonic se deschide și se obține *o*-hidroxiacetofenonă și un acid carboxilic:



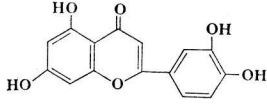
(R poate fi și H) Produs intermediar uneori izolabil

În condiții mai energice (topire alcalină) se obține un fenol și un acid carboxilic. Reacția este mult utilizată pentru stabilirea structurii compușilor din această clasă (v. o aplicație la antocianidine, mai departe).

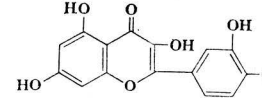
Flavone naturale. Din florile, rădăcinile și din lemnul multor plante au fost izolați circa 50 de derivați flavonici (atît liberi cît și sub formă de glicozide). Aceștia se împart în două grupe: în derivați ai flavonei propriu-zise (fără grupă OH în poziția 3) și în derivați ai 3-flavonolului.

Aceste flavone naturale conțin, după cum se vede din formule, cîte două grupe HO în poziții *orto* (sau *peri*); ele formează în consecință compuși chelatici stabili, în special cu metale trivalente: aluminiu, galiu și stibiu. Unii dintre acești compuși se disting prin fluorescența lor. Datorită proprietății lor de a forma compleși chelatici, colorați, cîteva flavone naturale au fost utilizate, încă din vechime, pentru vopsirea de textile, iar recent în chimia analitică.

Luteolina, 5,7,3′,4′-tetrahidroxiflavona, se găsește în rezeda sălbatică (*Reseda lutea*). Complexul cu aluminiul este portocaliu. *Apigenina*, 5,7,4′-trihidroxiflavona, se găsește în parte liberă, în parte ca glicozidă, în mușețel (*Matricaria chamomilla*) și în gura-leului (*Antirrhinum majus*). Complexul cu aluminiu al acestui compus este galben deschis.



Luteolină



Quercetină

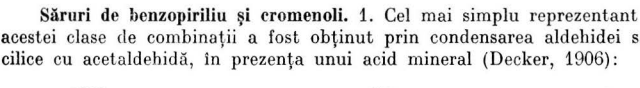
Quercetina, 3,5,7,3′,4′-pentahidroxiflavona, un derivat al flavonolului, se găsește în multe plante, cum sînt: panseaua, trandafirul (alături de antociani), ceaiul, hameiul și în unele specii

de stejar. În diferite plante au fost găsiți eteri monometilici ai quercetinei, anume *ramnetina* (CH_3O în poziția 7) și *izoramnetina* (CH_3O în 3').

Rutina, 3-ramno-glicozida quercetinei, se găsește în hrișcă (*Fagopyrum esculentum*) și în virnanț (*Ruta graveolens*) (Szent-Györgyi, 1936) și este componenta cea mai însemnată din grupa vitaminelor P (care cuprinde și alte flavone). Vitaminele P asigură permeabilitatea vaselor sanguine. Rutina este folosită ca medicament.

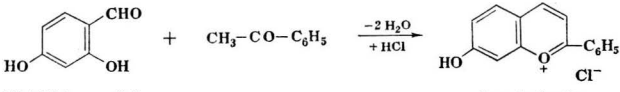
Morina, 3,5,7,2',4'-pentahidroxiflavona, izomeră cu quercetina, izolată din „lemnul galben" (*Morus tinctoria*) folosit înainte drept colorant pe mordant de aluminiu, formează cu ionii acestui metal (și cu Sc, Ga, Zr și Th) complecși puternic fluorescenți, verde-albastru, folosiți în chimia analitică.

Săruri de benzopiriliu și cromenoli. 1. Cel mai simplu reprezentant al acestei clase de combinații a fost obținut prin condensarea aldehidei salicilice cu acetaldehidă, în prezența unui acid mineral (Decker, 1906):



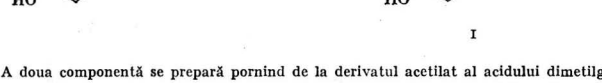
Aldehidă salicilică — Clorură de benzopiriliu

În mod similar, pornindu-se de la aldehidă resorcilică și acetofenonă, se obține o sare de flaviliu:



Aldehidă β-resorcilică — Sare de flaviliu

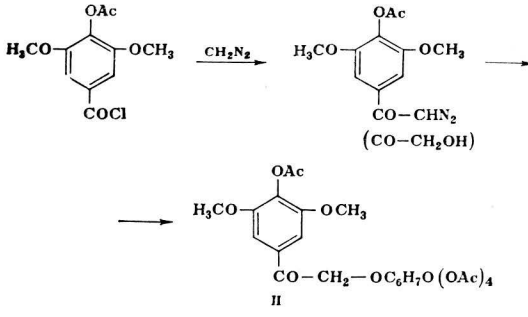
Metoda aceasta a servit pentru sinteze, dintre cele mai delicate, ale multor antocianidine și a glicozidelor lor (R. Robinson). Ca exemplu vom menționa sinteza *malvinei*. Componenta aldehidică se prepară pornind de la aldehida floroglucinei (obținută prin metoda Gattermann). Această aldehidă se transformă în glucozida ei acetilată, prin tratare cu aceto-brom-glucoză (p. 231):



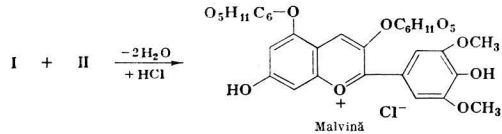
I

A doua componentă se prepară pornind de la derivatul acetilat al acidului dimetilgalic (acidul siringic). Clorura acestui acid trece, prin tratare cu diazometan, într-o diazocetonă

(vol. I) care, hidrolizată cu acid formic și apă, dă un ω-hidroxi-derivat al acetofenonei respective. Acesta se transformă în glucozidă, cu aceto-brom-glucoză:

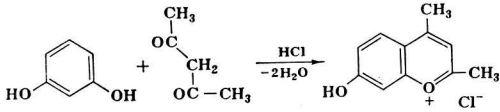


Prin împreunarea acestei combinații cu glucozida aldehidei floroglucinice, preparată după schema de mai sus, și îndepărtarea resturilor acetil prin hidroliză, se formează *malvina*:

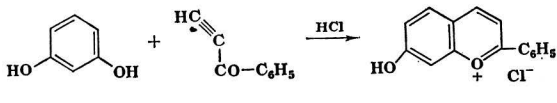


Malvină

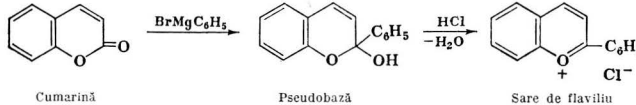
2. Fenolii di- sau trihidroxilici se condensează cu β-dicetone, în prezența unei soluții de HCl în acid acetic sau formic, și dau săruri de benzopiriliu:



În locul dicetonei se poate utiliza o cetonă acetilenică, care se comportă ca o β-ceto-aldehidă:

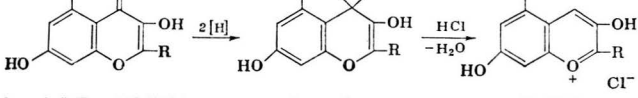


3. Cumarina și derivații ei se condensează cu compuși organo-magnezieni, dînd săruri de flaviliu:



Cumarină Pseudobază Sare de flaviliu

4. Flavonele se transformă prin reducere în cromenoli, care în mediu acid trec în antocianidine. Cel mai bun agent reducător este hidrura de litiu-aluminiu:

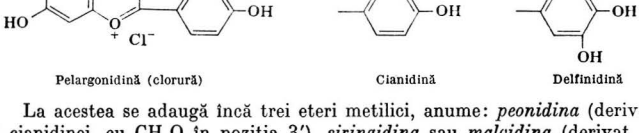


Quercetină (R = $C_6H_3(OH)_2$) Cromenol Cianidină

Clorurile de benzopiriliu formează cu o moleculă de clorură ferică sărurile frumos cristalizate ale anionului $[FeCl_4]^-$, ce servesc la izolarea și caracterizarea lor.

Antociani și antocianidine. Coloranții roșii și albaștri din flori și fructe, numiți *antociani*, sînt glicozide; prin hidroliza lor cu acizi se obțin zaharuri și agliconele numite *antocianidine* (coloranții galbeni din flori sînt de cele mai multe ori flavone, mai rar carotinoide). Cunoașterea antocianilor o datorim, în primul rînd, lucrărilor lui Richard Willstaetter (1914).

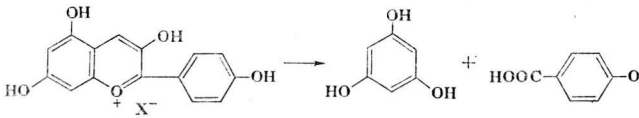
În natură se întîlnesc trei tipuri fundamentale de antocianidine, deosebindu-se prin numărul grupelor OH din restul fenilic:



Pelargonidină (clorură) Cianidină Delfinidină

La acestea se adaugă încă trei eteri metilici, anume: *peonidina* (derivat al cianidinei, cu CH_3O în poziția 3'), *siringidina* sau *malvidina* (derivat al delfinidinei, cu două grupe CH_3O în 3' și 5'), *hirsutidina* (derivat al delfinidinei, cu trei grupe CH_3O în 7, 3' și 5'). Un tip de antocianidină, mai rar întîlnit, este *apigenidina* (derivat al pelargonidinei, fără grupă OH în poziția 3) (v. notațiile în formula de la p. 666).

Structura antocianidinelor a fost stabilită prin topire alcalină (sau încălzire cu hidroxid de bariu, care nu hidrolizează grupele CH_3O). Toate antocianidinele tratate astfel dau floroglucină și un acid hidroxi-benzoic:

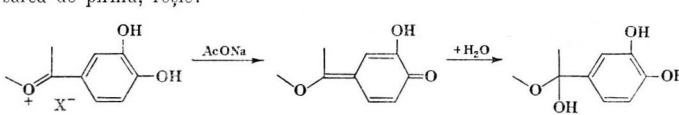


Din pelargonidină se formează prin topire alcalină, pe lîngă floroglucină, acidul *p*-hidroxibenzoic; din cianidină ia naștere acidul protocatechic, iar din delfinidină, acidul galic. Antocianidinele metilate, menționate mai sus, dau naștere derivaților metilați parțial la grupele OH (eteri metilici), ai acelorași acizi (v. acidul siringic).

Antocianii sînt ușor solubili în apă și în dizolvanți polari; sînt însă greu solubili în eter și în benzen. Sărurile lor cu acizii sînt remarcabil de stabile și au o tendință pronunțată de a cristaliza.

Sărurile antocianilor și ale antocianidinelor sînt roșii. Prin tratarea soluțiilor lor cu acetat de sodiu (*pH* 8), culoarea virează spre purpuriu și, cu timpul, dispare. La adăugare de hidroxid de sodiu apare o culoare albastru închis.

În soluție neutră (tamponare cu acetat de sodiu) se formează un compus chinoid colorat, care, prin adiție de apă, trece într-o pseudobază cu caracter carbinolic. În soluție puternic bazică (NaOH) colorantul există sub formă chinoidă, în care una din grupele OH fenolice este transformată în sare (închiderea culorii). Prin tratarea acestei soluții cu acid clorhidric, se regenerează sarea de piriliu, roșie:



Sare de piriliu — Chinonă — Pseudobază (Cromenol)

În compușii sintetici fără grupă OH liberă în poziția 4′ (cu H sau OCH_3 în această poziție) nu se formează derivatul chinoid și se poate uneori izola cromenolul nestabil.

Variațiile aproape nesfîrșite ale culorii florilor și fructelor se datoresc faptului că antocianii se găsesc în plante, fie sub formă de săruri de piriliu (mediu acid), fie sub formă chinoidă (mediu neutru), fie, în sfîrșit, sub formă de săruri de potasiu, calciu sau sodiu ale formei chinoide. Se explică astfel de ce același antocian produce colorații diferite. Culorile trandafirului roșu, de exemplu, și albăstriței din grîu *(Centaurea cyanus)* se datoresc aceluiași antocian, *cianina* (diglucozida cianidinei). Culoarea antocianilor mai este

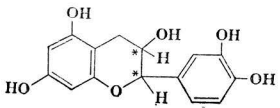
influențată și de faptul că ei sînt amestecați, în flori, cu alți antociani, cu flavone și cu flavonoli de culoare galbenă sau cu taninuri.

Toți antocianii din natură conțin un rest de monozaharidă legat de hidroxilul din poziția 3. Unii dintre ei mai au și un al doilea rest de monozaharidă, legat de un alt hidroxil al moleculei; alții, în sfîrșit, conțin restul unei dizaharide legat de hidroxilul din poziția 3.

Cîțiva antociani mai importanți sînt: *pelargonina* (diglucozida pelargonidinei) din mușcata roșie, *mecocianina* (diglucozida cianidinei) din mac, *keracianina* (ramnozida cianidinei) din cireașa neagră, *delfinina* (diglucozida delfinidinei) din nemțișorii de cîmp (*Delphinium consolida*), *malvina* (diglucozida siringidinei) din nalbă (*Malva silvestris*) și *oenina* (monoglucozida siringidinei) din strugurii roșii și din vinul roșu.

Derivați hidrogenați ai benzopiranului. Catechine. *Dihidro-benzopiranul (cromanul)* și *2-fenil-dihidro-benzopiranul (flavanul)*, precum și cetonele corespunzătoare, numite *cromanone* respectiv *flavanone*, au fost obținute sintetic prin diferite metode. Vom descrie aici numai *catechinele*, o clasă de hidroxi-derivați ai flavanului, mult răspîndiți în plante. Studiul catechinelor, început de Kostanecki (1907), a culminat într-o sinteză (Freudenberg, 1925).

Catechinele sînt substanțe incolore cristalizate, cu caracter fenolic. Ele dau o colorație verde cu $FeCl_3$ și cuplează cu diazo-derivați aromatici dînd coloranți azoici.



Catechină

Catechina obișnuită este un pentahidroxi-derivat al flavanului, cu doi atomi de carbon asimetrici în moleculă. Sînt deci posibili patru izomeri optici, formînd doi racemici: (+) și (−)-*catechina* și (+) și (−)-*epicatechina*. Este probabil că în epicatechină, substituenții din pozițiile 2 și 3 au configurație *cis*, iar în catechină, *trans*. Toți acești izomeri sînt cunoscuți, numai doi se găsesc însă în natură: (+)-*catechina* (în multe vegetale, de ex. în extractul frunzelor și tulpinei lianei *Uncaria gambir* crescînd în Malaezia) și (−)-*epicatechina*, în catechu (extractul lemnului de *Acacia catechu*). Prin încălzire cu apă la 125°, (+)-catechina se transformă într-un amestec de (±)-catechină și (±)-epicatechină.

Structura catechinelor a fost stabilită prin topire alcalină care, atît în cazul catechinei cît și al epicatechinei, duce la floroglucină și la acid protocatechic. Grupele hidroxil fenolice au deci aceeași așezare în catechine ca în cianidină (v. mai sus). Înrudirea catechinelor cu antocianidinele mai rezultă și din hidrogenarea catalitică a cianidinei care duce la (±)-epicatechină. Se precizează astfel și locul hidroxilului flavonolic (în poziția 3).

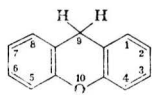
În afară de cei doi stereoizomeri ai catechinei, au mai fost găsiți în natură doi compuși înrudiți: (—)-*epiafzelechina* (din diverse specii de afzelia; King, 1955), care posedă o singură grupă OH în restul fenil (în poziția 4′) și *galocatechina* (din ceai; Tsujimura, 1934), cu trei grupe OH în restul fenil (în pozițiile 3′, 4′ și 5′). După cum se vede, catechinele găsite în natură corespund, în ce privește poziția grupelor hidroxil, celor trei antocianidine fundamentale.

Catechinele pure cristalizate sînt ușor solubile în apă și alcool și greu solubile în eter și în hidrocarburi. Catechinele precipită gelatina din soluție, dar nu tăbăcesc pielea. Catechinele se transformă însă sub influența enzimelor sau a acizilor minerali, sau chiar prin simplă încălzire, în *taninuri catechinice*. Acestea iau naștere atît *in vitro*, cît probabil și în plantă, printr-un proces de condensare între mai multe molecule de catechină și sînt la început incolore și solubile în apă, dar pe măsură ce condensarea avansează ele se colorează în roșu și devin insolubile. Precipitatele roșii ce iau naștere sub influența acizilor sînt numite în industrie *flobafene*. În aceste reacții, moleculele de catechine sau de taninuri se unesc între ele prin legături C—C, care nu pot fi rupte prin hidroliză.

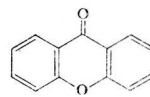
Taninurile catechinice sînt mult răspîndite în natură și utilizate în tehnică. Printre ele se numără taninurile din cojile de stejar, molid, castan nobil, mesteacăn, salcie și unele specii de acacia și eucaliptus (mimosa, malet), precum și taninurile din lemnele de quebracho și catechu. Taninurile catechinice fac parte din clasa produșilor naturali cu schelet C_6-C_3-C_6, despre care s-a mai vorbit (p. 330).

3. GRUPA XANTENEI

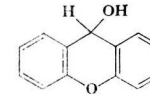
Principalele tipuri de compuși din această clasă sînt *dibenzo-γ-piranul* sau *xantena*, *dibenzo-γ-pirona* sau *xantona* și produsul de reducere al acesteia, *xanthidrolul*:



Xantenă



Xantonă

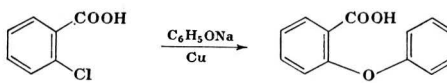


Xanthidrol

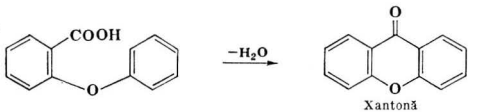
Xanthidrolul este pseudobaza *sărurilor de xantiliu*, analoage sărurilor de piriliu și de benzopiriliu. În natură se găsesc unii derivați hidroxilați ai xantonei sub formă de glucozide. De la sărurile de xantiliu derivă o clasă de coloranți importanți, ftaleinele.

Xantona se obține din acidul salicilic prin încălzire cu sau fără agenți deshidratanți de felul anhidridei acetice; reacția aceasta a fost formulată în alt loc (p. 181).

De asemenea se obțin xantone prin condensarea acizilor *o*-halogenobenzoici cu fenoxizi alcalini (reacție Ullmann; vol. I):



Se obţine astfel un *o*-carboxi-difenil-eter care se ciclizează cu diferiţi catalizatori acizi (de ex. H_2SO_4, PCl_5, P_2O_5, $AlCl_3$, clorură de acetil, acid oxalic etc.):



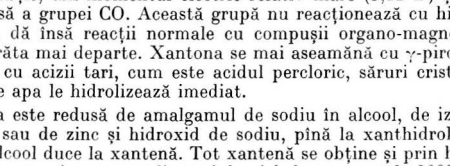
Xantonă

Se pot obţine, pe această cale, şi xantone substituite în unul din inelele benzenice sau în ambele.

Xantona formează cristale incolore, greu solubile, cu p.t. 174° şi p.f. 350°. Este deosebit de stabilă, pînă la temperatură înaltă. Inelul xantonic se deschide în topitură alcalină, în condiţii energice, obţinîndu-se acid salicilic şi fenol.

În nucleul xantonei are loc o deplasare de electroni în acelaşi sens ca în γ-pironă, dar mai puţin pronunţată ca acolo. Aceasta se constată din spectrul de absorbţie, din momentul electric relativ mare (3,11 D) şi din reactivitatea redusă a grupei CO. Această grupă nu reacţionează cu hidroxilamina şi hidrazina, dă însă reacţii normale cu compuşii organo-magnezieni, după cum se va arăta mai departe. Xantona se mai aseamănă cu γ-pirona în aceea că formează cu acizii tari, cum este acidul percloric, săruri cristalizate, galbene, pe care apa le hidrolizează imediat.

Xantona este redusă de amalgamul de sodiu în alcool, de izopropoxidul de aluminiu sau de zinc şi hidroxid de sodiu, pînă la xanthidrol. Reducerea cu sodiu şi alcool duce la xantenă. Tot xantenă se obţine şi prin hidrogenarea catalitică a xantonei peste catalizatori de nichel sau cupru la 200°. Reducerea xantonei cu zinc şi acid clorhidric duce la *dixantilenă:*

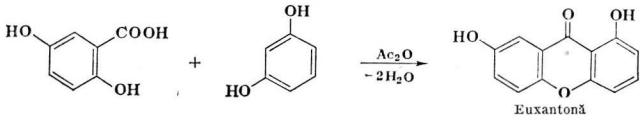


Dixantilenă

Xantona dă reacţii de substituţie electrofilă (nitrare, halogenare) la nucleele benzenice laterale, întocmai ca antrachinona, dar este mai reactivă decît aceasta.

În natură se întîlnesc unii derivaţi ai xantonei. *Euxantona*, 1,7-dihidroxixantona, se găseşte, cuplată cu acid glucuronic, într-un pigment folosit în pictură, numit *piuri* sau *galben indian*. Acesta se obţine, în India, din urina vacilor hrănite cu frunze de mango (Stenhouse,

1844). Structura euxantonei se deduce din sinteza ei, care se realizează prin încălzirea acidului hidrochinon-carboxilic cu resorcină și anhidridă acetică:

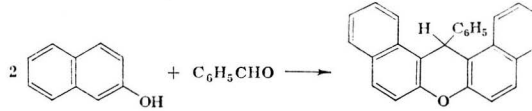


Euxantonă

Restul de acid glucuronic este legat de hidroxilul din poziția 7. Culoarea euxantonei este galbenă; aceea a lacului de crom, roșie-brună.

Gentisina, din rădăcina de ențură (*Gentiana lutea*), este un derivat al euxantonei, cu o grupă OCH_3 în poziția 3.

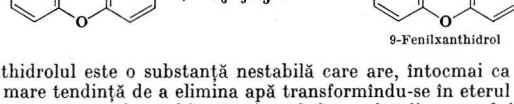
Xantena se obține prin reducerea xantonei, așa cum s-a arătat mai sus, sau prin reducerea xanthidrolului, în aceleași condiții. Derivați ai xantenei se pot obține prin condensarea aldehidelor cu fenoli reactivi, în prezență de acid sulfuric sau de alți catalizatori acizi:



Reacția aceasta are numeroase aplicații pentru obținerea derivaților hidroxilați ai xantenei, din aldehide aromatice și fenoli di- sau trihidroxilici.

Xantena formează cristale incolore stabile, cu p.t. 99° și p.f. 312°. Soluția ei în acid sulfuric concentrat este galbenă și are o fluorescență verde intensă, caracteristică și pentru alți compuși din această clasă (v. fluoresceina).

Xanthidrolul, 9-hidroxixantena, se obține prin reducerea xantonei. Derivații săi substituiți în poziția 9 se obțin din xantonă și compuși organo-magnezieni, de exemplu:

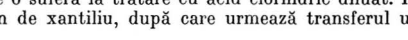


9-Fenilxanthidrol

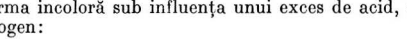
Xanthidrolul este o substanță nestabilă care are, întocmai ca și benzhidrolul, o mare tendință de a elimina apă transformîndu-se în eterul respectiv; reacția aceasta se produce chiar în timpul determinării punctului de topire care, din cauza aceasta, nu poate fi observat cu exactitate (circa 124°). Grupa OH din xanthidrol se bucură de o reactivitate excepțională. Xanthidrolul se condensează ușor, prin eliminare de apă, cu compuși posedînd grupe metilen active, cu fenoli și cu amine aromatice. Cu ureea, formează cantitativ un produs

de condensare greu solubil, ce servește la dozarea gravimetrică și volumetrică a acesteia.

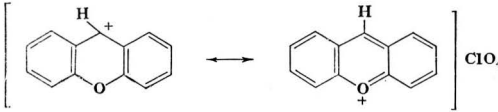
O curioasă reacție a xanthidrolului este disproporționarea în xantenă și xantonă, pe care o suferă la tratare cu acid clorhidric diluat. Intermediar se formează un ion de xantiliu, după care urmează transferul unui ion de hidrură:



Prin tratare cu acizi minerali tari, xanthidrolii se transformă în *săruri de xantiliu*, rezistente la hidroliză chiar în soluție apoasă, în prezența unui exces de acid. Sărurile cu oxiacizii anorganici tari (sulfuric, percloric) sînt intens galbene. Clorurile și bromurile există în două forme: o formă incoloră neionică, cu halogenul legat covalent, și o formă ionizată, colorată. Aceasta se formează din forma incoloră sub influența unui exces de acid, care solvatează ionul de halogen:



Mai stabili sînt complecșii cu halogenuri metalice. Comportarea aceasta corespunde întru totul aceleia a trifenilclormetanului și a derivaților săi (vol. I). Ionul de xantiliu, din aceste săruri, are o repartiție a electronilor π intermediară între cele două structuri de mai jos:

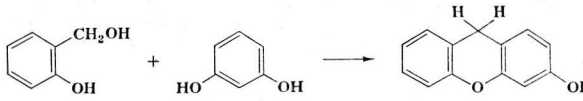


În prezența apei, sărurile de xantiliu suferă o hidroliză parțială dînd xanthidrol. Acesta reacționează cu ionul de xantiliu încă prezent, conform reacției de disproporționare descrisă mai sus, dînd xantenă și xantonă. Sărurile de xantiliu încălzite slab cu alcool se reduc la xantenă, iar alcoolul se transformă în aldehidă. În acest caz, ionul de hidrură este furnizat de alcool.

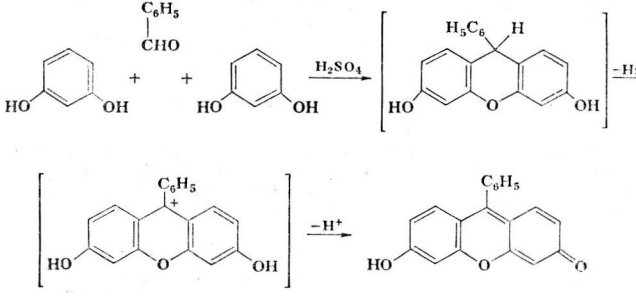
9-*Fenilxanthidrolul* (p.t. 159°) se comportă față de acizi la fel ca și xanthidrolul simplu. Clorura sa este incoloră; ea formează însă cu o moleculă de HCl un produs de culoarea dicromatului de potasiu. Clorura incoloră formează de asemenea în bioxid de sulf lichid o soluție galbenă, asemănîndu-se în aceasta cu trifenilclormetanul.

Clorura de 9-fenilxantiliu se mai aseamănă cu trifenilclormetanul și în reacția ei cu metalele (Ag sau Cu), o reacție în care se formează un radical cu viață lungă, analog trifenilmetilului. Soluția benzenică roșie a acestuia (de concentrație 1—2% și la temperatura camerei) este disociată circa 80% în radical liber. Ca și trifenilmetilul, radicalul 9-fenilxantil se combină avid cu oxigenul, dînd un peroxid.

Derivaţi hidroxilici ai xantenei. Se obţin xantene, cu grupe hidroxil în nucleu, prin condensarea alcoolului *o*-hidroxibenzilic (saligenina) cu resorcină:



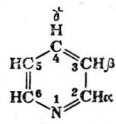
sau, într-o reacţie mai generală, prin condensarea aldehidelor cu difenoli sau cu amino-fenoli; în locul xantenei se formează însă, în cazul acesta, prin oxidare pe socoteala acidului sulfuric (degajare de SO_2), un compus cu caracter chinoid:



Produsul astfel obţinut conţine un nucleu de *fluoronă*. Nucleul acesta stă la baza unei clase importante de *coloranţi xantenici* (fluoresceine, pironine, rodanine) despre care s-a vorbit în alt loc.

4. GRUPA PIRIDINEI

Piridina, C_5H_5N, se găseşte, ca şi pirolul, în gudroanele de oase (în care a fost descoperită, 1850) şi în gudroanele cărbunilor de pământ; cele din urmă formează, şi astăzi, principala sursă pentru obţinerea ei.



Piridină

Nucleul piridinic apare în numeroşi produşi naturali, cum sînt unii alcaloizi vegetali (nicotina, anabasina) şi unele vitamine (B_6 şi nicotinamida).

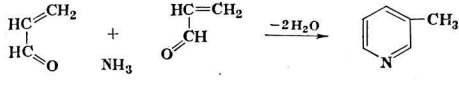
Aceste vitamine sînt transformate în organismul animal în coenzime importante (codehidrazele și cotransaminaza).

Obținerea piridinei și a alchil-piridinelor. 1. Piridina se găsește în gudroanele cărbunilor de pămînt, în proporție de circa 0,1%. La distilare, piridina se concentrează în fracțiunea numită ulei ușor. Această fracțiune mai conține cele trei monometil-piridine *(picoline)*, dimetil-piridine *(lutidine)* și trimetil-piridine *(colidine)*.

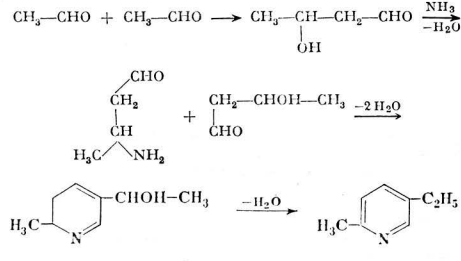
Din uleiul ușor, amestecul de piridine („baze piridice") este extras cu acid sulfuric diluat; el este eliberat apoi cu alcalii și supus distilării. Se obțin astfel ușor piridina și 2-picolina, în stare pură. Așa-numita β-picolină comercială, cu p.f. 145—146°, este un amestec de 2-picolină, 4-picolină și 2,6-lutidină. Acestea nu pot fi separate prin distilare simplă, dar izolarea lor reușește prin distilare azeotropică cu acid acetic sau cu apă.

Au fost identificați omologi ai piridinei, alături de chinolină, izochinolină și de omologi ai lor, în unele petroluri cracate.

2. Nu se cunosc decît puține sinteze generale ale nucleului piridinic. Prin trecerea acroleinei împreună cu amoniac peste un catalizator de oxid de aluminiu, oxid de toriu sau fosfat de bor, la 350°, se obține 3-picolină:

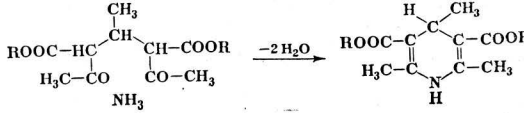


3. 2-Metil-5-etilpiridina se obține prin încălzirea acetaldehidei (paraldehidă) cu amoniac în exces în autoclavă, la 250° (Dürkopf; Cicibabin). Mecanismul acestei reacții nu este cunoscut; o formulare posibilă este următoarea:

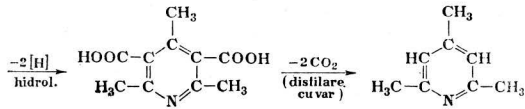


4. Sinteza nucleului piridinic după A. Hantzsch (1882) este o metodă cu multe aplicații, pentru sinteza derivaților piridinei. Ea constă în condensarea unei β-dicetone sau unui ester β-cetonic cu o aldehidă și cu amoniac. Pornind de la esterul acetilacetic și acetaldehidă se formează întîi esterul etiliden-bis-acetilacetic, derivatul unei 1,5-dicetone; prin condensarea aces-

tuia cu amoniac ia naştere o dihidropiridină, care se oxidează apoi cel mai bine cu acid azotos:

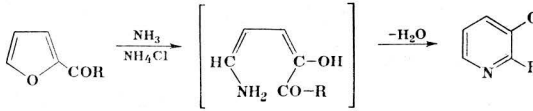


Ester etiliden-bis-acetilacetic — Ester al acidului dihidrocolidin-dicarboxilic

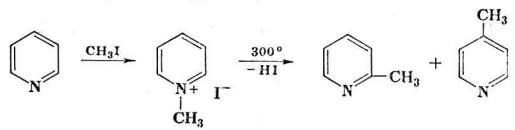


Acid colidin-dicarboxilic — Colidină (2,4,6-Trimetilpiridină)

5. 2-Acil-furanii (v. p. 569) dau, la încălzire cu amoniac şi clorură de amoniu, 3-hidroxipiridine (H. Leditschke, 1949):

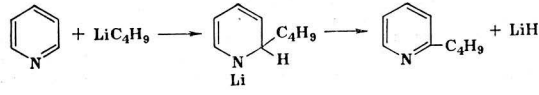


6. Alchil-piridine se obţin prin încălzirea piridinei cu halogenuri de alchil la circa 300° (Ladenburg, 1884):

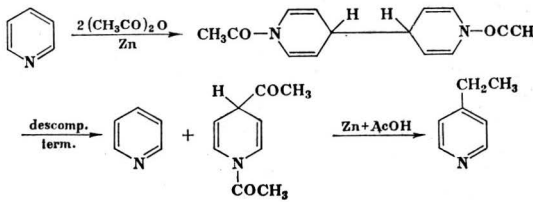


Alchilii migrează de la azot în poziţia 2 sau 4 şi într-o proporţie mai mică în poziţia 3. Se obţin de obicei amestecuri de mono- şi dialchil-piridine. Pe această cale pot fi introduşi şi radicalii etil şi benzil (v. o reacţie similară a aminelor aromatice, vol. I).

7. Prin tratarea piridinei cu bromură de fenil-magneziu sau cu butil-litiu, la 100°, se obţine 2-fenil-, respectiv 2-butilpiridină. Reacţiile acestea sînt substituţii nucleofile ale nucleului piridinic:



8. Prin tratarea piridinei cu anhidridă acetică și pulbere de zinc se obține N,N'-diacetil-dihidro-1,4-dipiridilul (O. Dimroth, 1921); acesta trece prin încălzire cu acid acetic și zinc în 4-etilpiridină (Wibaut, 1941):

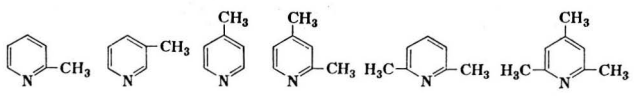


9. O altă metodă pentru obținerea alchil-piridinelor constă în tratarea sărurilor de piriliu cu NH_3 (p. 660).

Proprietăți și structură. Piridina este un lichid incolor, stabil, cu p.f. 115,26° și p.t. —42°. Are un miros caracteristic, neplăcut. Cu apa, alcoolul și eterul, piridina se amestecă în orice proporție. De asemenea este un dizolvant pentru multe substanțe greu solubile în dizolvanții obișnuiți.

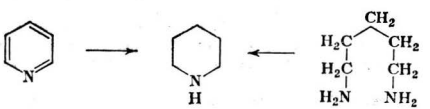
Piridina este o bază slabă ($K_b = 2{,}3 \cdot 10^{-9}$); cauza bazicității reduse a piridinei a fost discutată în alt loc (p. 562). Sărurile cu acizii tari sînt ușor solubile în apă. Relativ greu solubile sînt sărurile cu acidul hexacloroplatinic și cu acidul tetracloroauric.

Punctele de fierbere ale cîtorva omologi ai piridinei sînt indicate mai jos, împreună cu formulele substanțelor:



α-Picolină p.f. 129,4° | β-Picolină 144,1° | γ-Picolină 145,3° | 2,4-Lutidină 157° | 2,6-Lutidină 144,0° | Colidină 171°

Structura piridinei (Körner; Dewar, 1869) se sprijină pe faptul că această combinație dă prin hidrogenare un hexahidro-derivat, *piperidina*, care se poate obține și dintr-o diamină, cadaverina, prin distilarea uscată a clorhidratului său (vol. I):

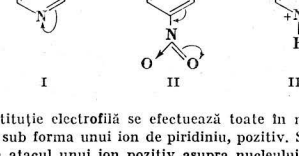


Piridină Piperidină Cadaverină

Asemănarea cu benzenul nu este numai formală, ci se manifestă în multe proprietăți fizice și în caracterul chimic al piridinei (v. și p. 560). Nucleul piridinic nu este oxidat de acidul cromic și de acidul azotic și este atacat numai foarte încet de permanganat, la cald. Întocmai ca în seria benzenului, omologii piridinei sînt oxidați la catena laterală și transformați în acizi carboxilici, indiferent de lungimea acestor catene. Nucleul piridinic este mai stabil față de oxidare chiar decît nucleul benzenic, căci prin oxidarea fenil-piridinelor este distrus nucleul benzenic obținîndu-se acizi ai piridinei.

Piridina ia parte la multe reacții de substituție analoage celor cunoscute în seria compușilor aromatici carbociclici. Totuși, aceste reacții prezintă un caracter particular, care poate fi astfel rezumat: piridina este mai puțin reactivă decît benzenul față de reactanții electrofili; ea dă numai greu reacțiile de nitrare, sulfonare, halogenare și nu dă reacția Friedel-Crafts, nu cuplează cu fenolii etc. În schimb, piridina este mai reactivă decît benzenul față de reactanții nucleofili (cum este amidura de sodiu). Reactanții electrofili atacă pozițiile β, iar reactanții nucleofili, pozițiile α și γ. Atomii de halogen prezintă inerție aromatică tipică numai cînd se află în poziția β; în pozițiile α și γ, atomii de halogen sînt reactivi. Asemenea deosebiri de comportare, depinzînd de poziția ocupată, se observă și în cazul altor substituenți. Astfel, hidrogenii grupelor alchil situate în poziția α sau γ se bucură de o reactivitate deosebită, pe care nu o arată în poziția β; carboxilii în pozițiile α sau γ suferă mult mai ușor decarboxilare decît în poziția β, iar α- și γ-hidroxi-piridinele reacționează și în forme tautomere cetonice spre deosebire de β-hidroxi-piridine.

După cum s-a arătat înainte, caracterul chimic particular al piridinei se datorește atracției exercitate de atomul de azot asupra electronilor π din nucleu. Aceasta determină o scădere a densității de electroni în întregul nucleu dar mai mult în pozițiile α și γ decît în β (v. structurile limită de la p. 561). Din cauza aceasta, substituția electrofilă are loc în poziția β, dar cu viteză micșorată. Situația aceasta este analoagă aceleia din nitrobenzen, după cum se poate vedea din următoarele formule I și II:



I II III

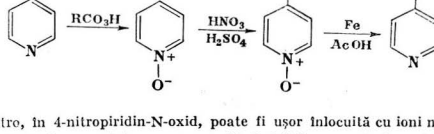
Reacțiile de substituție electrofilă se efectuează toate în mediu puternic acid, în care piridina este conținută sub forma unui ion de piridiniu, pozitiv. Substituția electrofilă are loc, după cum se știe, prin atacul unui ion pozitiv asupra nucleului aromatic, cu formarea unui intermediar ce este de asemenea un ion pozitiv. Prezența unei sarcini pozitive întregi la nucleul aromatic, ca în III, se opune intrării unei a doua sarcini pozitive și îngreuiază astfel substituția electrofilă.

Datorită scăderii densității de electroni în nucleu, substituția nucleofilă are loc la piridină mai ușor decît la benzen (de ex. cu NH_2^-, HO^-, RLi).

Nitrarea și sulfonarea piridinei. Piridina nu poate fi nitrată decît tratînd soluția ei în acid sulfuric, cu azotat de potasiu, la temperaturi de peste 300°. Se obține β-nitropiridină cu un randament de numai cîteva procente. Prin nitrarea 2-metilpiridinei, în condiții similare, se obține 2-metil-5-nitropiridină, de asemenea cu randament mic. O a doua grupă nitro nu a putut fi introdusă în nucleul piridinei.

Sulfonarea piridinei reușește cu randament bun, prin încălzire cu acid sulfuric fumans (20% SO_3), 24 ore, la 230°, în prezență de sulfat mercuric. Se obține acid piridin-3-sulfonic.

Dificultățile întîmpinate la substituția piridinei cu reactanți electrofili dispar în cazul *piridin-N-oxidului*, un compus obținut din piridină, prin oxidare cu acid perbenzoic sau perftalic. Acest compus trece prin nitrare, cu un amestec de acid azotic și acid sulfuric, în 4-nitropiridin-N-oxid, care se reduce cu fier și acid acetic la 4-aminopiridină. Ambele reacții decurg cu randament mare (den Hertog, Wibaut, 1950):



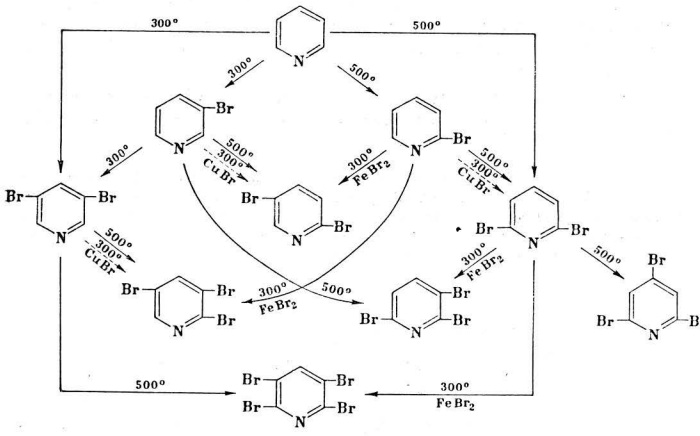
Grupa nitro, în 4-nitropiridin-N-oxid, poate fi ușor înlocuită cu ioni negativi (reactanți nucleofili); prin încălzirea acestui compus cu acid clorhidric concentrat se obține 4-clorpiridin-N-oxid, care trece prin reducere în 4-clorpiridină.

Derivați halogenați ai piridinei. Piridina poate fi clorurată, bromurată și iodurată direct. Cel mai bine a fost studiată bromurarea (J.P. Wibaut). Natura produșilor obținuți depinde de temperatură; la 300° se obține 3-brompiridină și 3,5-dibrompiridină; la 500° se formează 2-brompiridină și 2,6-dibrompiridină. La temperaturi intermediare se obțin amestecuri. Fără îndoială că reacțiile la temperatură înaltă și joasă decurg cu mecanisme diferite (la temperatură joasă probabil cu mecanism ionic electrofil, la temperatură înaltă cu mecanism radicalic).

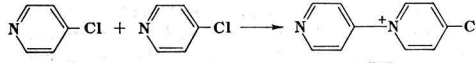
Produșii mono- și dibromurați ai piridinei, menționați mai sus, pot fi bromurați mai departe, în prezență de catalizatori. Sub influența bromurii feroase sau a bromurii de zinc bromul intră în poziția β, iar în prezența bromurii cuproase, în poziția α, după cum se vede din schema de la pagina 686 (după Wibaut).

Atomii de halogen din pozițiile β arată o reactivitate redusă, comparabilă cu a atomilor de halogen din halogeno-benzeni. În poziția α și γ, atomii de halogen sînt însă reactivi, la fel ca în nitro-halogeno-benzeni, putînd fi înlocuiți cu grupele NH_2, OH, OR, CN și SH. Astfel, 2-brompiridina și 2,6-dibrom-

piridina pot fi transformate în amine primare sau terțiare prin încălzire cu NH_3 sau NHR_2. La fel se obțin nitrili, prin încălzire cu cianură cuproasă.



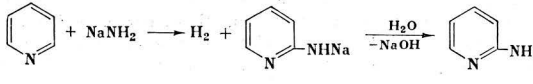
Atomul de halogen din 4-halogeno-piridine se bucură de o reactivitate deosebită. Astfel 4-clorpiridina, care este un lichid distilabil fără descompunere la presiune redusă, se transformă cu timpul prin reacție cu ea însăși în *clorură de piridil-4-clorpiridiniu*, cristalizată, solubilă în apă:



4-Brompiridina suferă chiar la 0° această transformare, iar 4-fluorpiridina este atît de reactivă încît nici nu poate fi obținută în stare pură.

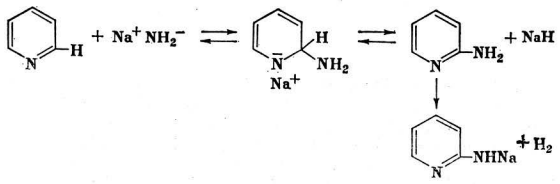
2-Brompiridina și 3-brompiridina dau cu magneziu metalic compuși organo-magnezieni normali, dacă se adaugă bromură de etil ca reactiv auxiliar.

Amino-piridine. Introducerea grupei NH_2 la nucleul piridinei reușește deosebit de ușor prin încălzire cu amidură de sodiu, la 110° (A. E. Ciciba-bin, 1914):

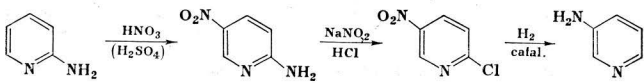


Alături de 2-aminopiridină se mai formează în această reacţie, în cantitate mică, 4-aminopiridină şi 2,6-diaminopiridină. Acest compus din urmă devine produsul principal de reacţie dacă se măreşte proporţia de amidură şi se lucrează la 170°.

Această reacţie de substituţie nucleofilă tipică se datoreşte densităţii scăzute de electroni din poziţiile α şi γ (v. schemele III, a, b, c, p. 561). Intermediarul format prin adiţia ionului NH_2^- are desigur o tendinţă mai mare de a elimina ionul NH_2^- decît ionul H^-, aşa că echilibrul ar fi deplasat mult spre stînga, dacă hidrura de sodiu ce ia naştere ulterior nu s-ar consuma continuu prin formare de hidrogen molecular (Ingold):



3-Aminopiridina se obţine încălzind sub presiune 3-brompiridina cu amoniac în soluţie apoasă concentrată, cu sulfat de cupru drept catalizator. Pornind de la 3,5-dibrompiridină se obţine, prin acelaşi tratament, 3,5-diaminopiridina. O altă cale pentru a obţine 3-aminopiridină porneşte de la 2-aminopiridină, care se nitrează uşor şi cu randament mare (A. Binz, 1935):



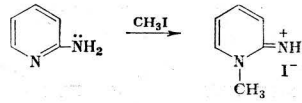
Reactivitatea clorului în 2-clor-5-nitropiridină este mult mărită de prezenţa grupei nitro în poziţia *para*; din cauza aceasta clorul poate fi eliminat prin hidrogenare catalitică.

4-Aminopiridina se obţine uşor din piridin-N-oxid, după cum s-a arătat mai sus.

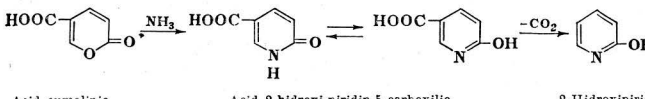
3-Aminopiridina se comportă ca o amină aromatică normală; ea poate fi diazotată prin metoda obişnuită. Soluţia sării de diazoniu cuplează cu fenolii şi dă reacţii Sandmeyer, grupa diazo putînd fi astfel înlocuită prin clor, brom, iod sau cian (vol. I). 2-Aminopiridina şi 4-aminopiridina se comportă diferit: ele nu pot fi diazotate în condiţiile obişnuite, în soluţie apoasă diluată, ci numai în acizi concentraţi, de ex. în H_2SO_4 concentrat cu $NaNO_2$ solid sau cu sulfat de nitrozil. La diluare cu apă, soluţiile obţinute astfel dau direct hidroxi-piridine, fără să fie posibilă decelarea unei sări de diazoniu. Dacă diazotarea 2- şi 4-aminopiridinei se face cu $NaNO_2$ solid în soluţie de

acid clorhidric sau bromhidric concentrat (în ultimul caz în prezență de brom, după Craig, 1934), se obțin direct halogeno-piridinele respective. Introducerea grupei cian în pozițiile α sau γ nu este posibilă pe această cale.

Metilarea 2-aminopiridinei cu iodură de metil are loc la atomul de azot din ciclu (tautomerie, v. mai departe).



Hidroxi-piridine. Piridone. Hidroxi-piridine se obțin pe diferite căi, printre care cele mai importante sînt: diazotarea amino-piridinelor (v. mai sus), topirea alcalină a acizilor piridin-sulfonici, introducerea directă a grupei OH, în pozițiile α sau γ, prin atac nucleofil al ionului hidroxil în cursul topirii alcaline. Această reacție din urmă este mult asemănătoare cu introducerea grupei NH_2, cu amidură de sodiu, după Cicibabin. Se mai pot obține α- sau γ-hidroxi-piridine din α- sau γ-pirone, prin încălzire cu amoniac în vase de presiune. Pornind de la acizii carboxilici ai pironelor se obțin pe calea aceasta acizi hidroxipiridin-carboxilici, care se decarboxilează ușor la încălzire, de exemplu:



Acid cumalinic — Acid 2-hidroxi-piridin-5-carboxilic — 2-Hidroxipiridină

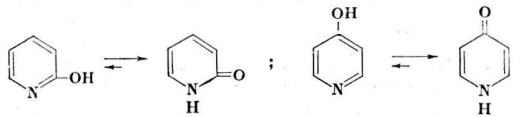
Hidroxi-piridinele sînt substanțe solide cristalizate, cu puncte de topire ridicate (p.t. α 107°; β 129°; γ 148°). În apă sînt ușor solubile, de asemenea în dizolvanții organici; numai 3-hidroxipiridina este greu solubilă în benzen și în eter.

Toate hidroxi-piridinele dau cu clorură ferică reacția de culoare caracteristică a fenolilor (dar la α- și γ-hidroxipiridine culoarea este sensibil mai deschisă și mai puțin intensă decît la β-hidroxipiridină). Hidroxi-piridinele participă relativ ușor, spre deosebire de piridină, la reacții de substituție electrofilă, ca nitrarea și bromurarea, și ele dau și reacții de acest tip neîntîlnite la piridină, dar caracteristice pentru fenoli, de exemplu reacția Mannich și condensarea cu formaldehidă.

2- și 4-Hidroxipiridinele au însă unele proprietăți prin care se deosebesc de 3-hidroxipiridine, anume ele prezintă tautomerie prototropică.

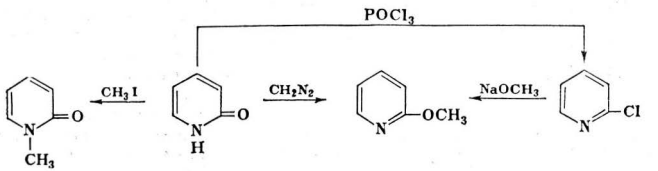
Tautomeria lactam-lactimică a piridonelor. 2-Hidroxipiridina poate fi formulată într-o formă lactimică, așa cum s-a procedat mai sus, sau într-o for-

mă lactamică, ca 2-*piridonă*. În mod similar, 4-hidroxipiridina poate fi formulată într-o formă cetonică, de 4-*piridonă*. (Aceasta este de fapt o lactamă vinilogă.)



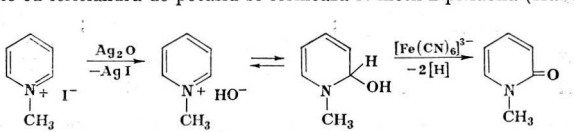
2-Hidroxipiridină (formă lactimică) — 2-Piridonă (formă lactamică) — 4-Hidroxipiridină (formă fenolică) — 4-Piridonă (formă cetonică)

Ca în orice caz de tautomerie, se pot obține derivați ai ambelor forme. Astfel 2-piridona, tratată cu diazometan (sau ca sare de argint cu CH_3I), dă 2-metoxipiridină a cărei structură este exact stabilită prin faptul că se obține și din 2-clorpiridină, prin tratare cu metoxid de sodiu. Invers, 2-clorpiridina se poate prepara din 2-piridonă cu pentaclorură sau oxiclorură de fosfor:



N-Metil-2-piridonă — 2-Piridonă — 2-Metoxipiridină — 2-Clorpiridină

2-Piridona, tratată cu iodură de metil, se metilează la azotul din ciclu, dînd N-*metil*-2-*piridona*. Compusul acesta poate fi obținut și pe o altă cale: piridina, ca orice amină terțiară, formează cu halogenurile de alchil reactive săruri cuaternare. Dacă se tratează iodmetilatul piridinei în soluție apoasă cu oxid de argint, se formează o bază cuaternară care este în echilibru cu o hidroxi-dihidropiridină nestabilă (o pseudobază); prin oxidarea soluției obținute cu fericianură de potasiu se formează N-metil-2-piridonă (Hantzsch, 1899):



2-Piridona și 4-piridona, tratate cu pentaclorură de fosfor, trec în 2-clorpiridină, respectiv în 4-clorpiridină. (3-Hidroxipiridina nu reacționează cu PCl_5.)

Ca și în alte cazuri de tautomerie, reacțiile chimice nu permit deci o alegere între diferitele structuri posibile ale izomerilor respectivi, din cauza caracterului lor ambident. Variind reactivii sau condițiile de lucru se pot obține derivați izomeri ai ambilor tautomeri, de ex. derivați metilați fie la azot, fie la oxigen, alchilarea putînd avea loc fie la o margine, fie la cealaltă a sistemului mezomer.

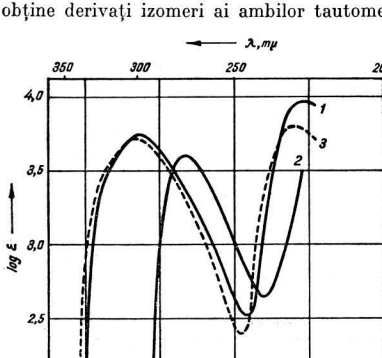
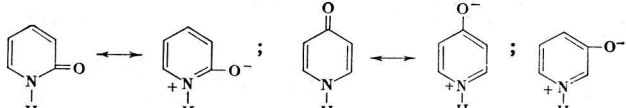


Fig. 44. Spectrele de absorbție ale: *1.* 2-piridonei; *2.* 2-etoxipiridinei; *3.* N-metil-2-piridonei (toate trei în metanol).

Informații despre structura tautomerilor de acest fel se pot obține prin metode fizice. Examinarea spectrului de absorbție în ultraviolet duce la concluzia că la 2-hidroxipiridină, echilibrul tautomer este practic complet deplasat spre 2-piridonă, căci acest spectru este mult asemănător cu al N-metil-2-piridonei, care nu poate avea decît forma lactamică; pe de altă parte el este mult deosebit de al 2-etoxipiridinei, care are incontestabil forma fenolică (fig. 44). 2-Piridona are deci structură lactamică (ceea ce se explică prin stabilitatea mai mare a amidelor, comparativ cu tautomerii lor imidici; v. vol. I).

La fel s-a dovedit că 4-hidroxipiridina este în soluție apoasă neutră o 4-piridonă căci are un spectru în ultraviolet asemănător cu al N-metil-4-piridonei (Arndt, 1930; Specker și Gawrosch, 1942).

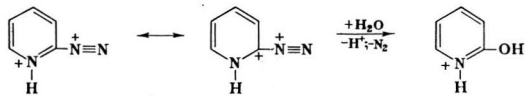
În ce măsură contribuie la 2-piridonă și 4-piridonă și structuri amfionice, de tipul următor, este mai greu de precizat în prezent.



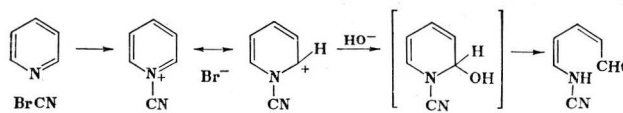
Determinarea constantelor de ionizare a arătat că 2- și 4-piridonele sînt baze mult mai slabe decît 3-hidroxipiridina, tăria bazică a celor dintîi apropiindu-se mult de a N-metil-derivaților respectivi (Albert, Phillips, 1956). Analiza cristalografică cu raze X dovedește că în stare solidă 2- și 4-piridonele apar în forme lactamice, respectiv cetonice (Penfold, 1953). La același rezultat duc și măsurătorile de momente electrice în dizolvanți nepolari (Albert și Phillips, 1956).

Tautomeria amino-piridinelor. Aplicarea unor metode fizice analoage, în special a spectroscopiei în infraroşu (Angyal, 1952) la amino-piridine a dus dimpotrivă la concluzia că acestea au în soluţie formulele unor amine primare (şi deci conţin inele piridinice adevărate).

Comportarea diferită a sărurilor de diazoniu obţinute (în soluţie puternic acidă) din 2- şi 4-aminopiridine, faţă de sarea de diazoniu preparată din 3-aminopiridină, se explică prin contribuţia, în cazul primelor două, a unor structuri limită sărace în electroni, în poziţiile 2 şi 4, deci mai sensibile faţă de atacul nucleofil al apei, în aceste poziţii:

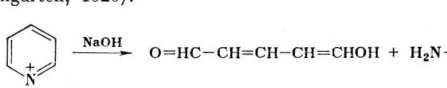


Deschiderea ciclului piridinic. Inelul piridinic este stabil faţă de acţiunea hidrolitică a acizilor şi bazelor. Sărurile cuaternare de piridiniu suferă însă uşor o deschidere de ciclu, sub acţiunea bazelor. Reacţia aceasta a fost observată întîi la sarea cuaternară obţinută din piridină şi 2,4-dinitro-clorbenzen (Th. Zincke; W. König, 1904). Vom formula aici reacţia analoagă a piridinei cu bromcian (J. von Braun, 1905):



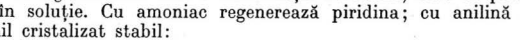
Aldehidă glutaconică

O reacţie similară porneşte de la aductul piridinei cu trioxid de sulf (P. Baumgarten, 1926):



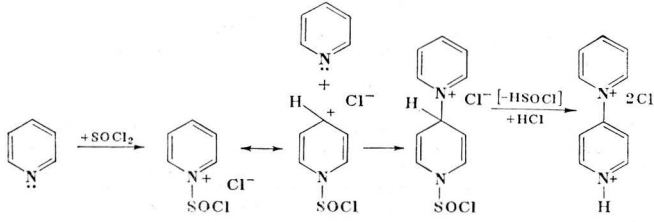
Aductul piridină-SO_3, un compus cu structură betainică, se obţine din componente, într-un solvent inert (CH_2Cl_2), la rece şi este folosit ca agent de sulfonare blînd.

Aldehida glutaconică este o combinaţie nestabilă, care se poate obţine numai în soluţie. Cu amoniac regenerează piridina; cu anilină formează un dianil cristalizat stabil:



Combinaţia aceasta roşie-violetă este un reprezentant simplu al coloranţilor polimetinici, interesanţi prin faptul că sistemul polienic cromofor este alifatic. Cu N-metilanilină dă un compus, $C_6H_5N(CH_3)-(CH=CH)_2CHO$ izolabil, care a fost folosit în diferite sinteze (v. de ex. p. 837).

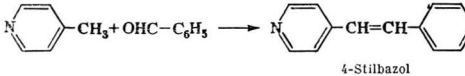
Reacţia de deschidere a ciclului serveşte şi pentru sinteze în seria piridinei. Astfel, din piridină şi clorură de tionil se obţine *clorhidratul clorurii de* N-*piridil-piridiniu* (E. Koenigs, 1931):



Prin încălzirea acestui compus la 150° cu amoniac, în soluţie apoasă, se obţine 4-aminopiridină (datorită deschiderii ciclului piridinic superior); cu pentaclorură de fosfor se formează 4-clorpiridină, iar cu alcooli, 4-alcoxi-piridine.

Reacţiile alchil-piridinelor. 2- şi 4-Alchil-piridinele se condensează cu aldehide şi cetone, după schema aldolică sau crotonică. Astfel, 2-picolina dă prin încălzire cu o soluţie de formaldehidă *piridil-etanol*:

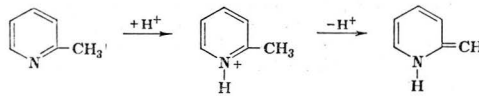
Atit 2-picolina cît şi 4-picolina se condensează cu benzaldehidă, în prezenţa anhidridei acetice, şi dau 2- respectiv 4-stilbazol:



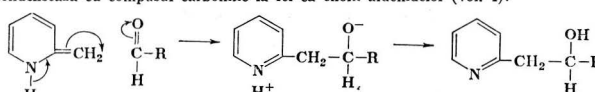
4-Stilbazol

Aldehidele pot fi înlocuite în această reacţie prin cetone. Astfel, 2-picolina se condensează cu acetona, prin încălzire cu clorură de zinc la 260°. Omologii piridinei avînd catene laterale mai lungi decît CH_3 în poziţiile 2 sau 4 se condensează în mod similar, la grupa CH_2 vecină cu nucleul. Grupele CH_2 sau CH_3 din poziţiile 2 şi 4 se bucură deci de o reactivitate deosebită. Catenele laterale din poziţia 3 nu reacţionează astfel.

Mecanismul acestor reacții de condensare, în cataliză acidă, se bazează pe adiția unui proton la azot și eliminarea unui proton de la catena laterală:

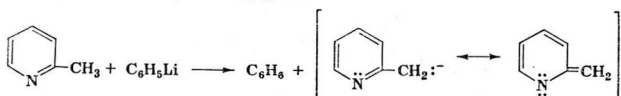


Se formează astfel un intermediar nesaturat, o *piridon-metidă*, cu caracter de enol, care se condensează cu compusul carbonilic la fel ca enolii aldehidelor (vol. I):

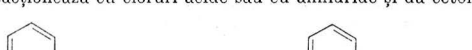


Piridon-metidele de tipul formulat mai sus nu au putut fi izolate pînă în prezent. Se cunosc însă derivații lor metilați la azot.

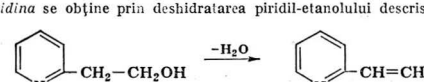
Marea reactivitate a atomilor de hidrogen din catenele laterale α și γ ale piridinei se manifestă și în alt mod. Cu baze tari, cum sînt amidura de sodiu sau fenil-litiul, 2- și 4-picolinele dau compuși metalici, care conțin un anion stabilizat prin conjugare:



Compusul organo-litic obținut din 2-picolină și fenil-litiu, în soluție eterică, reacționează cu cloruri acide sau cu anhidride și dă cetone:



2-*Vinilpiridina* se obține prin deshidratarea piridil-etanolului descris mai sus:



Vinilpiridina se aseamănă cu stirenul în ce privește polimerizarea macromoleculară și copolimerizarea cu butadienă și cu acrilonitril. Remarcabile sînt reacțiile de adiție ale reactanților nucleofili, ca de ex. etanolul (în prezența etoxidului de sodiu), aminele secundare, acidul cianhidric, esterul malonic sodat etc. (Doering, 1947), care, după cum se știe, nu se adiționează la olefine obișnuite ca stirenul:

$$C_5H_4N{-}CH{=}CH_2 + HOC_2H_5 \longrightarrow C_5H_4N{-}CH_2{-}CH_2{-}O{-}C_2H_5$$

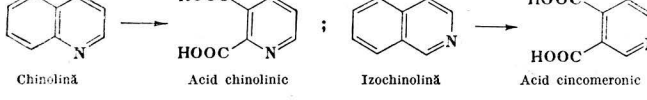
Acizi din grupa piridinei. Acizii piridin-carboxilici se obțin prin oxidarea cu permanganat a catenelor laterale ale derivaților piridinici. Cei trei acizi monocarboxilici ai piridinei cu grupele carboxil în pozițiile 2, 3 și 4 (v. tabela 29) se obțin cel mai ușor prin oxidarea celor trei picoline. Mulți produși naturali conțin catene laterale hidrocarbonate și în consecință dau prin oxidare acizi ai piridinei. Astfel prin oxidarea alcaloidului nicotina se obține *acidul nicotinic.*

Tabela 29

Principalii acizi din seria piridinei

Numele obișnuit	Poziția grupelor COOH	p.t.	Obținut din:
Acid picolinic	2	135°	α-picolină
Acid nicotinic	3	232	β-picolină, nicotină
Acid izonicotinic	4	317	γ-picolină, acid cincomeronic
Acid chinolinic	2,3	cca. 175	chinolină
Acid cincomeronic	3,4	258	izochinolină, chinină, cinconină
Acid lutidinic	2,4	250	2,4-lutidină
Acid berberonic	2,4,5	243	berberină
Acid α-carboxi-cincomeronic	2,3,4	250	chinină, cinconină

Prin oxidarea chinolinei se obține acidul 2,3-piridin-dicarboxilic (*acidul chinolinic*); prin oxidarea izochinolinei se obține, în mod asemănător, acidul 3,4-piridin-dicarboxilic (*acidul cincomeronic*). După cum se vede, nucleul benzenic se oxidează mai ușor decît nucleul piridinic:



Chinolină — Acid chinolinic — Izochinolină — Acid cincomeronic

Acizii piridinei sînt substanțe cristalizate. Acidul picolinic este extrem de ușor solubil în apă, acidul izonicotinic însă mult mai puțin solubil. Acizii monocarboxilici ai piridinei sînt acizi slabi, după cum se vede din următoarele constante de aciditate:

	Acid picolinic (α)	Acid nicotinic (β)	Acid izonicotinic (γ)
$K_a =$	$3 \cdot 10^{-6}$	$14 \cdot 10^{-6}$	$11 \cdot 10^{-6}$

O reacție caracteristică a acizilor piridinei este decarboxilarea; ea decurge deosebit de ușor la acidul picolinic (circa 180°), mai greu la acidul izonicotinic și normal (adică aproximativ la fel ca la acidul benzoic) la acidul nicotinic. După cum se vede, cel mai ușor se decarboxilează acidul în care grupa carboxil este legată la carbonul cu densitatea de electroni cea mai scăzută.

Potrivit celor de mai sus, prin încălzirea acidului chinolinic se elimină carboxilul din poziția α și se obține acidul nicotinic; prin decarboxilarea acidului cincomeronic se formează un amestec de acid nicotinic și acid izonicotinic.

Acizii din seria piridinei formează esteri, cloruri acide și amide, în mod normal. Amidele pot fi transformate în amine, prin degradare Hofmann, și în nitrili, prin deshidratare. Acizii piridinei cu carboxilii în poziția α formează cu ionii feroși și cuprici săruri complexe (chelatice) colorate, prin participarea azotului nuclear și a oxigenului carboxilic. Acidul chinolinic și acidul cincomeronic formează anhidride interne.

Cei trei acizi monocarboxilici ai piridinei pot fi transformați, cu randament bun, în *aldehidele piridinei*, pe următoarea cale (R = 1-, 2- sau 3-piridil) (Mihailovic, 1952):

$$R{-}COOC_2H_5 \xrightarrow{LiAlH_4} R{-}CH_2OH \xrightarrow{Pb(OOCCH_3)_4} R{-}CHO$$

Acidul nicotinic, acidul piridin-3-carboxilic, a dobîndit o mare importanță în urma descoperirii (Elvehjem 1937) că amida sa este *vitamina antipelagroasă* (niacină, factor PP). Amida acidului nicotinic este o componentă a codehidrazelor I și II (DPN și TPN) și servește organismului animal pentru sinteza moleculelor acestor coenzime (v. p. 757). Acidul nicotinic se utilizează ca medicament și se fabrică, în acest scop, prin oxidarea 3-picolinei, metiletilpiridinei, nicotinei și chinolinei.

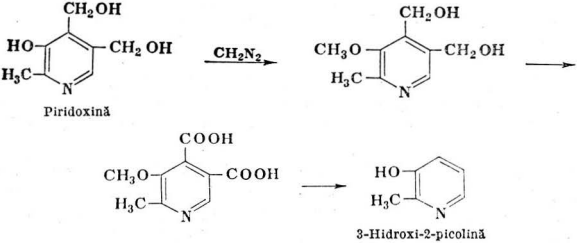
Trigonelina, N-metilbetaina acidului nicotinic, este mult răspîndită în vegetale, de ex. în mazăre, în sămînța de cînepă, în unele specii de cafea și în *Trigonella foenum graecum*. Se obține și sintetic, din acid nicotinic și iodură de metil, în prezența oxidului de argint.

Acidul izonicotinic a dobîndit importanță practică datorită *hidrazidei* sale, un compus cu acțiune bacteriostatică puternică față de bacilul tuberculozei. Acidul izonicotinic se prepară prin oxidarea 4-picolinei cu permanganat; hidrazida se obține prin tratarea esterului metilic sau etilic, cu hidrat de hidrazină.

Piridoxina (vitamina B_6) și produși naturali înrudiți. Din amestecul de vitamine B, ce se extrage cu apă din tărîța orezului, a fost izolată (Ohdake, 1932) o substanță, cu formula brută $C_8H_{11}O_3N{\cdot}HCl$, care vindecă o avitaminoză a șobolanului (acrodynie). Substanța aceasta a fost numită *vitamină B_6*, *adermină* sau *piridoxină*.

Structura piridoxinei a fost stabilită (J.R. Stevens, 1938; R. Kuhn, 1938) prin eterificare, oxidare, decarboxilare și hidroliza grupei eterice. Se obține astfel 3-hidroxi-2-picolina. Cele două grupe CH_2OH sînt vicinale, căci acidul dicarboxilic obținut prin oxidarea lor dă prin condensare cu

resorcină și $ZnCl_2$ un colorant de tipul fluoresceinei. Piridoxina este deci 2-metil-3-hidroxi-4,5-di-(hidroximetil)-piridina:

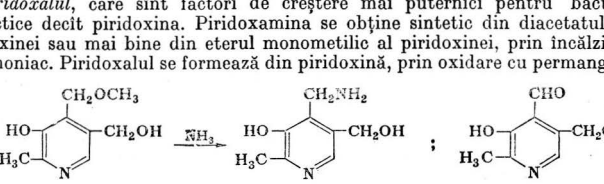


Piridoxină

3-Hidroxi-2-picolină

Piridoxina a fost obținută prin mai multe sinteze (S.A. Harris și K. Folkers, 1939).

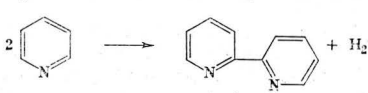
S-au găsit mai tîrziu, în materiale naturale bogate în vitamină B, alte două substanțe înrudite cu piridoxina, o amină, *piridoxamina* și o aldehidă, *piridoxalul*, care sînt factori de creștere mai puternici pentru bacteriile lactice decît piridoxina. Piridoxamina se obține sintetic din diacetatul piridoxinei sau mai bine din eterul monometilic al piridoxinei, prin încălzire cu amoniac. Piridoxalul se formează din piridoxină, prin oxidare cu permanganat.



Eter al piridoxinei — Piridoxamină — Piridoxal

Perechea piridoxamină-piridoxal, sub formă de fosfați, joacă rolul de *cotransaminază*, în reacția de sinteză și degradare a amino-acizilor prin transaminare, după cum s-a arătat înainte (p. 382). *Codecarboxilaza*, coenzima reacției de decarboxilare a tirosinei, lisinei, argininei, ornitinei și altor amino-acizi este fosfatul piridoxalului la grupa CH_2OH. Ea a fost obținută sintetic prin introducerea grupei $-PO_3H_2$ în piridoxal, cu acid adenosin-trifosforic și chiar cu oxiclorură de fosfor.

Dipiridili. Toți cei șase dipiridili posibili sînt cunoscuți. 2,2′-Dipiridilul se obține, ca produs principal, alături de 2,3′-, 2,4′-, 3,4′- și urme de 3,3′-dipiridili, prin încălzirea piridinei cu clorură ferică, la 300—350°:

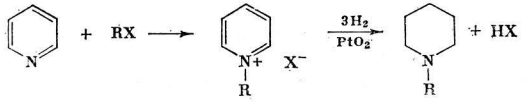


2,2′-Dipiridil

2,2'-Dipiridilul se mai poate prepara prin încălzirea 2-brompiridinei cu pulbere de cupru. Metoda aceasta (după Ullmann, v. vol. I) se aplică şi la prepararea altor dipiridili, precum şi a tripiridilului (din 2-brompiridină şi 2,6-dibrompiridină). 2,2'-Dipiridilul formează complecşi colorați cu unele metale.

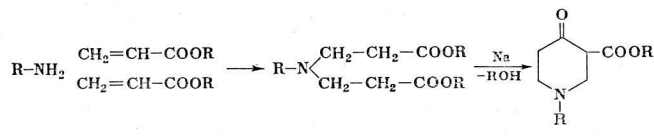
Derivaţi hidrogenaţi ai piridinei. *Dihidro-derivaţi ai piridinei* se formează ca intermediari în unele sinteze ale nucleului piridinic (v. p. 682), iar *tetrahidro-derivaţii piridinei*, numiţi *piperideine*, se obţin în mici cantităţi prin hidrogenarea parţială cu sodiu şi alcool a piridinei sau a derivaţilor ei. Un derivat al tetrahidropiridinei este şi alcaloidul arecolina (v. acolo). Mult mai importantă este hexahidropiridina sau *piperidina*. Nucleul piperidinei se întîlneşte în piperină şi în alţi alcaloizi (cum sînt aceia din cucută, lobelia şi rodiu), iar un nucleu piperidinic condensat apare în alcaloizii din coca, solanacee şi chiar în morfină, după cum se va arăta cu ocazia descrierii acestor substanţe.

Metode de preparare. Piperidina se obţine prin reducerea piridinei cu sodiu şi alcool, cu staniu şi acid clorhidric şi, cel mai bine, catalitic cu nichel. Metoda se poate aplica omologilor şi unor derivaţi ai piridinei, cum sînt acizii carboxilici ai piridinei. Prin hidrogenarea sărurilor cuaternare ale piridinei se obţin N-alchil-piperidine:



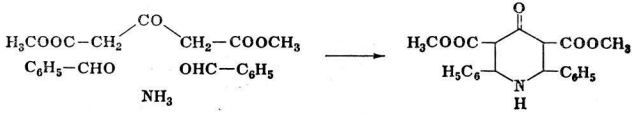
Inelul piperidinic poate fi sintetizat prin reacţii de închidere de ciclu, de ex. din 1,5-dihalogeno-pentan şi amoniac sau din 1,5-diamine alifatice sau din 1,5-halogeno-amine, prin alchilare intramoleculară.

Cetone ale piperidinei (piperidone) se obţin printr-o sinteză studiată în mai multe variante (R = C_2H_5):

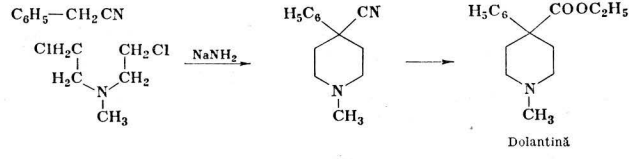


În locul esterului acrilic se poate utiliza acrilonitrilul, obţinîndu-se nitrilul piperidonei.

Remarcabil de ușor decurge închiderea ciclului piperidinic, prin condensarea esterului acidului aceton-dicarboxilic cu o aldehidă și amoniac (sau o amină primară) (Petrenko-Kritșenko, 1906):



Prin condensarea diferitelor azotiperite („gaz mustar azotat"; v. și p. 149) cu compuși posedînd CH_2-activ, cum este esterul malonic, se obțin piperidine cu carboxili în poziția 4 (reacție analoagă cu sinteza Perkin a cicloalcanilor, vol. I). Cianura de benzil sodată reacționează la fel:

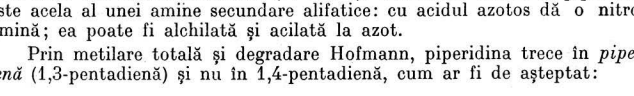


Dolantină

Pe calea aceasta se obține medicamentul *dolantină*, un analgesic cu efect asemănător morfinei.

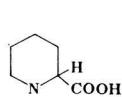
Proprietăți și reacții. Piperidina este un lichid cu miros puternic amoniacal (p. f. 106°). Cu apa se amestecă în orice proporție și este o bază mai tare decît alte amine secundare (v. vol. I). Caracterul chimic al piperidinei este acela al unei amine secundare alifatice: cu acidul azotos dă o nitrozamină; ea poate fi alchilată și acilată la azot.

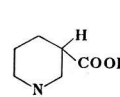
Prin metilare totală și degradare Hofmann, piperidina trece în *piperilenă* (1,3-pentadienă) și nu în 1,4-pentadienă, cum ar fi de așteptat:

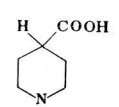


Alte reacții de deschidere a inelului piperidinic sînt de asemenea interesante pentru sinteze. Astfel, prin tratarea N-benzoilpiperidinei cu pentaclorură de fosfor se obține 1,5-diclorpentan, iar cu pentabromură, 1,5-dibrompentan, după cum s-a formulat în alt loc (vol. I). Metoda este utilizată pentru prepararea acestor dihalogeno-derivați.

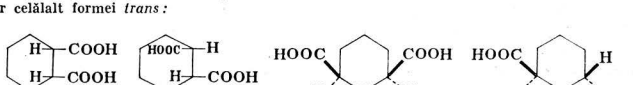
Dintre cei trei acizi monocarboxilici ai piperidinei, primii doi au cîte un atom asimetric și deci pot apărea în forme (+) (−); acidul 4-piperidin-carboxilic (acid izonipecotinic) are însă plan de simetrie și deci nu prezintă activitate optică:


Acid pipecolinic


Acid nipecotinic


Acid izonipecotinic

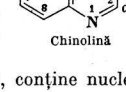
Acizii 2,3-piperidin-dicarboxilici au cîte doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică, așa că pot exista patru enantiomeri și doi racemici corespunzînd unul formei *cis*, iar celălalt formei *trans*:



Aceeași situație se întîlnește și la acizii 3,4-piperidin-dicarboxilici. La acidul 2,6-piperidin-dicarboxilic, cei doi atomi asimetrici au însă structură identică; în consecință numai forma *trans* este scindabilă în enantiomeri, întocmai ca la acizii ciclohexan-1,3-dicarboxilici (vol. I).

5. GRUPA CHINOLINEI

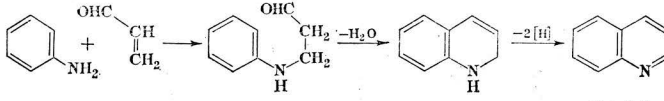
2,3-Benzopiridina sau *chinolina* a fost identificată întîi în gudroanele cărbunilor de pămînt (Runge, 1834). A mai fost obținută apoi prin distilarea cinconinei, un alcaloid vegetal, cu hidroxid de potasiu (Gerhardt, 1842). În gudroane se găsesc și omologii metilați ai chinolinei. Aceștia au fost de asemenea identificați, în cantități foarte mici, în unele petroluri cracate. Din punct de vedere practic au importanță numai metodele sintetice pentru obținerea chinolinei și a derivaților ei.


Chinolină

O clasă de alcaloizi, printre care se numără și chinina, conține nuclee chinolinice. De asemenea sînt derivați ai chinolinei importante medicamente antimalarice sintetice.

Metode de sinteză ale nucleului chinolinic. 1. *Sinteza Skraup* (1880). Se obține chinolină prin încălzirea anilinei cu glicerină și acid sulfuric concentrat, în prezența unui agent oxidant slab, cum este nitrobenzenul sau acidul arsenic. Reacția este violentă, dar poate fi moderată prin adăugare de sulfat feros. Prin atacul nucleofil al anilinei la acroleina formată din glicerină (vol. I),

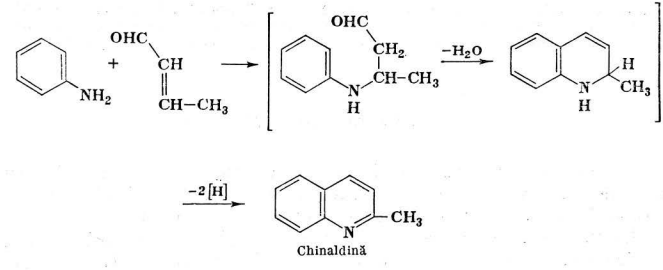
rezultă un produs de adiție care se ciclizează prin eliminare de apă. Ar fi de așteptat să se obțină o dihidrochinolină; în locul ei se formează, prin dehidrogenare sub influența agentului oxidant, chinolină:



Chinolină

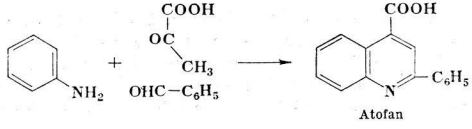
Sinteza Skraup este aplicabilă la cele mai variate amine aromatice.

2. *Sinteza Doebner-Miller* (1881). Prin condensarea unei amine aromatice cu două molecule dintr-o aldehidă alifatică, în prezența acidului clorhidric (cel mai bine cu un adaos de clorură de zinc), se obțin omologi alchilați ai chinolinei. Cele două molecule de aldehidă suferă întîi o condensare crotonică; în cazul acetaldehidei ia naștere întîi crotonaldehida, care se condensează apoi cu anilina dînd o alchil-dihidrochinolină. Aceasta nu poate fi izolată din cauza nestabilității sale și se transformă într-o alchil-chinolină, în cazul de față în 2-metilchinolină *(chinaldină)*:



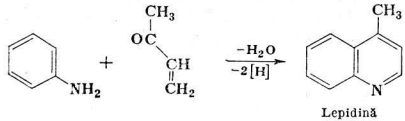
Chinaldină

După cum se vede, sinteza Doebner-Miller este o generalizare a sintezei Skraup. Se pot folosi, în această reacție, omologi ai acetaldehidei, amestecuri de aldehide (de ex. acetaldehidă cu benzaldehidă) și amestecuri de aldehide cu cetone. Din anilină, acid piruvic și benzaldehidă se obține, pe această cale, acidul 2-fenilchinolin-4-carboxilic *(atofanul)*, un medicament folosit contra gutei:



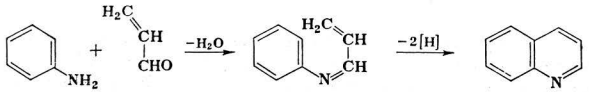
Atofan

În locul aldehidelor simple sau al amestecurilor de aldehide și cetone, este preferabil să se utilizeze aldehidele nesaturate (crotonaldehidă, aldehidă cinamică etc.) sau cetonele nesaturate (de ex. metil-vinil-cetona), rezultate din condensarea lor. Din metil-vinil-cetonă și anilină se obține 4-metilchinolina *(lepidina)*:



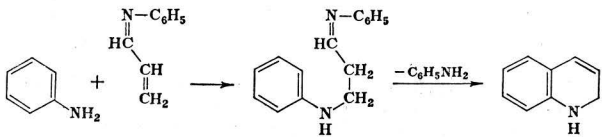
Lepidină

Mecanismul sintezelor Skraup și Doebner-Miller. S-a crezut întîi că o aldehidă, cum este acroleina, și o amină aromatică se vor combina dînd o bază Schiff, care apoi se ciclizează:



Mecanismul acesta este însă greșit, căci condensarea anilinei cu crotonaldehidă duce la chinaldină și nu la lepidină. Se formează totuși baze Schiff, în prima etapă a reacției; acestea reacționează mai departe eliminînd anilină (și nu apă) și dînd dihidrochinoline:

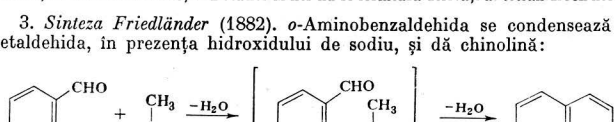
$$CH_2{=}CH{-}CH{=}O + H_2N{-}C_6H_5 \longrightarrow CH_2{=}CH{-}CH{=}N{-}C_6H_5 + H_2O$$



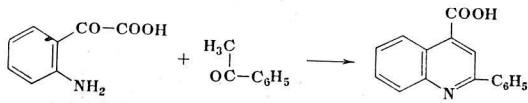
Dihidrochinolină

Se pune întrebarea ce devin cei doi atomi de hidrogen eliminați de dihidrochinolina intermediară în varianta Doebner-Miller, în care nu se utilizează un oxidant. S-a putut dovedi că hidrogenul eliminat reduce bazele Schiff, formate în cursul reacției, pînă la amine secundare. Astfel, în reacția anilinei cu acetaldehidă s-au găsit ca produși secundari N-etilanilină și N-butilanilină, care provin din bazele Schiff ale acetaldehidei și crotonaldehidei (Mills, 1922). În condițiile normale ale reacției Doebner-Miller nu se formează derivați ai tetrahidrochinolinei.

3. *Sinteza Friedländer* (1882). *o*-Aminobenzaldehida se condensează cu acetaldehida, în prezența hidroxidului de sodiu, și dă chinolină:

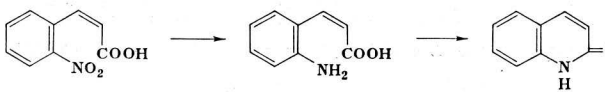


Reacția este aplicabilă tuturor aldehidelor sau cetonelor posedînd o grupă $-CH_2-CO-$. Întrebuințării ei mai largi i se opune dificultatea obținerii și nestabilitatea *o*-aminobenzaldehidei. Această aldehidă poate fi înlocuită prin acidul isatinic, ușor accesibil prin hidroliza isatinei (p. 622). Acidul isatinic conține o grupă cetonică reactivă; prin condensarea sa cu aldehide sau cetone se formează derivați ai acidului chinolin-4-carboxilic, cum este atofanul menționat și mai sus (Pfitzinger, 1886):



Acid isatinic Atofan

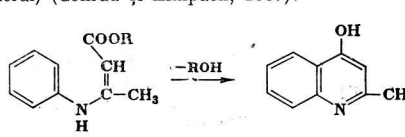
4. *Sinteze ale unor hidroxi-chinoline. a.* 2-*Hidroxichinolina* sau mai corect 2-*chinolona*, numită și *carbostiril*, se formează prin reducerea acidului *o*-nitrocinamic (obținut din acid cinamic prin nitrare) cu sulfură de sodiu sau cu hidroxid feros (Chiozza, 1852):



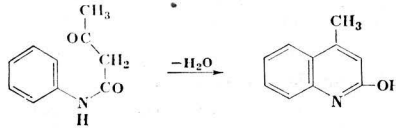
Acid *cis*-*o*-nitrocinamic Carbostiril

Acidul *o*-nitrocinamic obișnuit *(trans)* trece prin reducere într-un acid *o*-aminocinamic (de asemenea *trans*) care nu se ciclizează decît cu greu, prin fierbere îndelungată cu acid clorhidric (adică în condiții în care se adiționează reversibil apa la dubla legătură). În schimb, acidul *cis*-*o*-nitrocinamic (vol. I) trece prin reducere direct în lactama acidului *cis*-*o*-aminocinamic sau *carbostirilul*, fără să se poată izola amino-acidul liber.

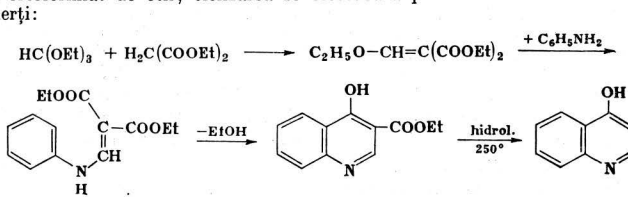
b. Esterul acetilacetic și anilina se pot combina în două moduri diferite, după condițiile de reacție alese, dînd fie ester β-anilinocrotonic (comparați cu esterul β-aminocrotonic, p. 78), fie anilida acidului acetilacetic. Ambii acești compuși se ciclizează, primul prin încălzire la 250°, într-un mediu inert (ulei mineral) (Conrad și Limpach, 1887):



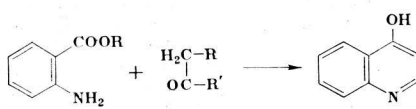
Anilida esterului acetilacetic se transformă într-un derivat al 2-hidroxichinolinei, prin încălzire cu acid sulfuric concentrat, la 100° (Knorr, 1888):



O variantă a acestei reacții a fost aplicată (cu aniline substituite, de ex. cu *m*-cloranilină) pentru prepararea de medicamente antimalarice. Se pornește de la esterul etoximetilen-malonic, care se obține din ester malonic și ortoformiat de etil; ciclizarea se efectuează prin încălzire în dizolvanți inerți:



c. Acidul antranilic sau esterii săi se condensează cu aldehide sau cetone, la încălzire, dînd 4-hidroxichinoline substituite (von Niementowski, 1894):



Proprietăți și reacții. *Chinolina* (p. t. —22°; p. f. 238°) este un lichid cu miros caracteristic, nemiscibil cu apa și puțin mai dens decît aceasta. Cu lichidele organice se amestecă în orice proporție. În stare pură se păstrează incoloră multă vreme; impură, se colorează galben, apoi brun.

În ce privește proprietățile ei chimice, chinolina se aseamănă, în general, cu piridina, dar în unele reacții se comportă ca naftalina. Este o bază mai slabă decît piridina, dar formează cu acizii tari săruri, cum este de ex. un dicromat, $[C_9H_7N]_2H_2Cr_2O_7$, p. t. 165°, greu solubil, un cloroplatinat, $[C_9H_7N]_2H_2PtCl_6 \cdot 2H_2O$, p. t. 218° și un picrat, p.t. 203°.

Substituția electrofilă are loc de preferință în inelul benzenic, orientarea fiind aceeași ca în naftalină. Astfel, prin nitrare (în acid sulfuric la 0°) se obțin 5- și 8-nitrochinoline; prin sulfonare la 220° se formează, ca produs principal, acidul 8-chinolin-sulfonic, care la 300° se izomerizează în acid 6-chinolin-sulfonic.

Nucleul piridinic al chinolinei este mai rezistent la oxidare decît cel benzenic; cu permanganat acesta din urmă se rupe, în proporţie mare, obţinîndu-se acidul 2,3-piridin-dicarboxilic *(acidul chinolinic)*. Reacţia aceasta dovedeşte că cele două inele ale chinolinei sînt unite în poziţiile 2,3 ale piridinei.

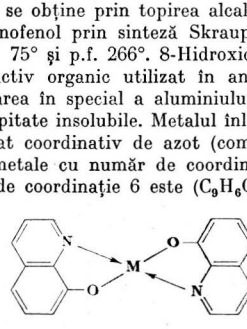
Cu agenţi nucleofili, ca $NaNH_2$, RMgX, RLi sau KOH (la 250°), substituţia are loc, ca şi la piridină, în poziţia 2.

2-*Clor-* şi 2-*bromchinolina* se obţin prin tratarea hidroxi-derivaţilor corespunzători cu PCl_5 sau PBr_5, precum şi din amino-chinolinele respective, prin tratare cu azotit de sodiu în acid clorhidric concentrat. Atomii de halogen, în aceşti compuşi, sînt extrem de reactivi, putînd fi uşor înlocuiţi cu OH, NHR etc. 3-Clorchinolina şi 3-bromchinolina se pot prepara prin halogenarea directă a chinolinei cu halogenuri de sulf.

2-*Aminochinolina* (p. t. 129°) se obţine din chinolină şi amidură de sodiu (v. şi p. 686), din 2-clorchinolină şi amoniac la 200° şi din nitrilul acidului *o*-aminocinamic, prin ciclizare cu etoxid de sodiu. La încălzire cu alcalii concentrate, 2-aminochinolina trece prin hidroliză în carbostiril. 3- şi 4-*Aminochinolinele* se obţin din amidele acizilor respectivi, prin degradare Hofmann. Aminochinolinele se diazotează în mod obişnuit, cu excepţia 2- şi 4-aminochinolinelor, care arată aceeaşi anomalie ca 2- şi 4-aminopiridinele.

Hidroxi-chinolinele cu grupe OH în poziţiile 2 şi 4 ale inelului piridinic prezintă o tautomerie similară cu a piridonelor (p. 688); cele cu grupa OH în inelul benzenic au caracter fenolic. Acestea din urmă se pot obţine din nitro-derivaţi, prin reducere şi diazotare.

8-*Hidroxichinolina* se obţine prin topirea alcalină a acidului 8-chinolinsulfonic sau din *o*-aminofenol prin sinteză Skraup. 8-Hidroxichinolina formează cristale cu p. t. 75° şi p.f. 266°. 8-Hidroxichinolina numită şi *oxină* este un important reactiv organic utilizat în analiza anorganică, pentru recunoaşterea şi separarea în special a aluminiului, magneziului şi zincului, cu care formează precipitate insolubile. Metalul înlocuieşte atomul de hidrogen fenolic şi este legat coordinativ de azot (complecşi chelatici). Compoziţia complecşilor cu metale cu număr de coordinaţie 4 este $(C_9H_6ON)_2M$, iar a celor cu număr de coordinaţie 6 este $(C_9H_6ON)_3M$.

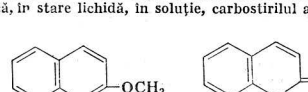


2-*Chinolona (carbostirilul)* se obţine din acidul *o*-nitrocinamic, în modul indicat mai sus, din 2-clor- sau 2-aminochinolină prin hidroliză sau din chinolină prin încălzire cu hidroxid de potasiu sau de bariu (Cicibabin). Carbo-

stirilul este un compus solid (p. t. 200°) stabil, ce sublimă fără descompunere. Are caracter amfoter și prezintă tautomerie:

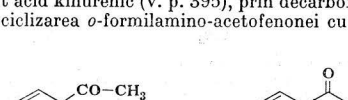
I II

Prin tratare cu diazometan, carbostirilul este transformat într-un O-metil-eter (III), derivînd de la forma tautomeră II, iar prin acțiunea iodurii de metil, într-un N-metil-derivat (IV). Prin compararea spectrului de absorbție al carbostirilului cu al celor doi metil-derivați s-a ajuns la concluzia că, în stare lichidă, în soluție, carbostirilul are formula 2-chinolonei (I).



III IV

4-Chinolona, numită și *kinurenă*, se obține din acidul 4-hidroxichinolin-2-carboxilic, numit acid kinurenic (v. p. 395), prin decarboxilare. De asemenea se formează prin ciclizarea *o*-formilamino-acetofenonei cu alcalii:

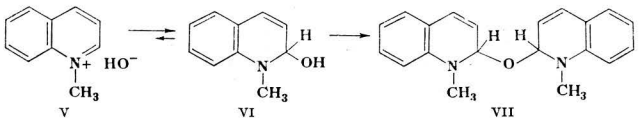


Kinurenă

Kinurena este o substanță cristalizată (p. t. 201°) puțin solubilă în dizolvanții organici și în apă, din care cristalizează ca trihidrat. Este redusă la chinolină prin distilare cu pulbere de zinc și trece prin metilare, după condiții, fie într-un O-metil- fie într-un N-metil-derivat.

Derivați alchilați și acilați, cuaternari, ai chinolinei. Chinolina se combină ușor cu halogenuri sau sulfați de alchil dînd *săruri de* N-*alchil-chinoliniu*, de ex. *iodura de* N-*metilchinoliniu*, $C_9H_7NCH_3I$ ($+H_2O$, p. t. 72°; anhidră, p. t. 133°). Cu oxid de argint se formează probabil baza cuaternară V, nestabilă, neizolabilă, asemănătoare cu bazele analoage din seria piridinei, trecînd ca și acestea prin oxidare cu fericianură în N-metil-2-chinolonă (IV) (Decker, 1903). Aceasta dovedește prezența, în soluție, a unei hidroxi-chinoline (pseudobază, VI) în echilibru cu V căci, după cum a arătat Hantzsch (1899), soluția puternic bazică, obținută din iodura de N-metil-

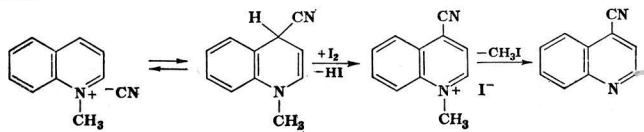
chinoliniu și Ag_2O, își pierde curînd bazicitatea (conductibilitatea electrică scade) și totodată se depune eterul VII insolubil:



V VI VII

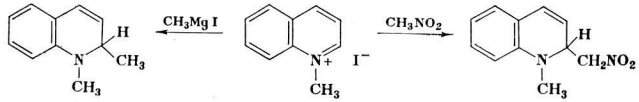
Formarea acestui eter dovedește că grupa hidroxil a pseudobazei se bucură de o reactivitate excepțională; în prezență de etanol se obține, în locul eterului VII, un eter etilic, iar în prezență de anilină o fenil-amină etc. Echilibrul formulat mai sus este mai deplasat spre pseudobaza VI, decît în seria piridinei.

Nu numai ionul hidroxil, dar și alți reactanți nucleofili reacționează cu ionii cuaternari de chinoliniu, legîndu-se covalent de ei. Astfel cu ionul de cianură se obține un nitril cu grupa CN legată în poziția 4, ceea ce s-a dovedit prin oxidare cu iod și descompunere prin distilare uscată:



Nitrilul astfel obținut dă prin hidroliză acid cinconinic.

Iodura de N-metilchinoliniu reacționează după aceeași schemă cu iodura de metil-magneziu (care se comportă ca o donoare de ioni CH_3^-), de asemenea cu nitrometanul, în soluție alcalină (conținînd ioni $^-CH_2NO_2$):

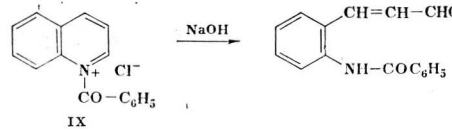


Reactivitatea mare a grupei hidroxil în pseudobaze de tipul VI se datorește unei tautomerii de incl-catenă:

VI VIII

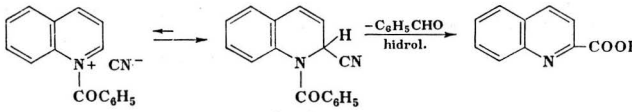
Grupa CHO liberă din VIII reacționează probabil în modul obișnuit cu etanol sau cu pseudobaza VI, dînd semiacetali, care regenerează prin eliminare de apă nucleul chinolinic, dînd eterii menționați mai sus. La fel se explică și reacțiile cu anilina, hidroxilamina și fenilhidrazina.

Reacția VI → VIII prezintă analogie cu reacțiile de deschidere de ciclu din seria piridinei. O deschidere de ciclu de acest fel se poate realiza tratînd cu hidroxid de sodiu compusul cuaternar obținut din chinolină și clorură de benzoil:



IX

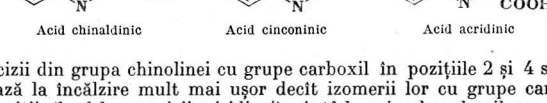
Compușii acilați cuaternari ai chinolinei, cum este IX, se combină cu reactanții nucleofili, de exemplu cu ionul cian; compusul ionizat ipotetic X se transformă imediat în XI, legîndu-se covalent în poziția 2 (și nu în 4 ca în cazul sărurilor de N-metilchinoliniu); „pseudo-sarea" XI obținută, tratată cu acid clorhidric concentrat, elimină printr-o curioasă reacție benzaldehidă și este totodată hidrolizată la acid chinaldinic (XII):



X XI XII

Acizi din grupa chinolinei. *Acidul chinaldinic*, acid chinolin-2-carboxilic (+2 H_2O, p. t. 156°, cu desc.) se obține prin oxidarea cu acid cromic a chinaldinei (sau mai bine a produsului ei de condensare cu formaldehidă mai ușor oxidabil). Ca și acizii piridin-2-carboxilici, dă un complex roșu cu sulfat feros.

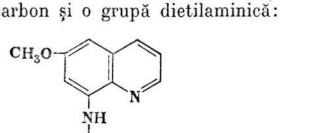
Acidul cinconinic, acidul chinolin-4-carboxilic, p. t. 254°, obținut întîi prin oxidarea alcaloidului *cinconina* cu permanganat sau cu acid azotic, se prepară mai ușor printr-o sinteză Pfitzinger, din acid isatinic și acetaldehidă. Prin oxidarea alcaloidului *chinina* se obține *acidul chininic*, un derivat metoxilat al acidului cinconinic, cu grupa CH_3O în poziția 6 (*).



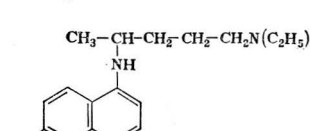
Acid chinaldinic Acid cinconinic Acid acridinic

Acizii din grupa chinolinei cu grupe carboxil în pozițiile 2 și 4 se decarboxilează la încălzire mult mai ușor decît izomerii lor cu grupe carboxil în alte poziții (la fel ca acizii piridinei). Astfel, prin decarboxilarea *acidului chinolin-2,3-dicarboxilic*, numit și *acid acridinic*, obținut prin oxidarea acridinei, se formează *acidul chinolin-3-carboxilic*. Se elimină cel mai ușor carboxilul din poziția cea mai săracă în electroni a nucleului.

Medicamente antimalarice. Două dintre cele mai importante medicamente antimalarice conțin un nucleu chinolinic; unul derivă de la 8-aminochinolină, celălalt de la 4-aminochinolină; ambele conțin o catenă de cinci atomi de carbon și o grupă dietilaminică:



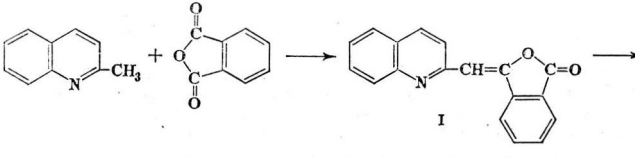
Plasmochină

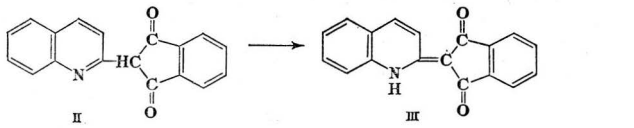


Clorochină

Coloranți din grupa chinolinei. Grupele metil (și alte grupe alchil) din pozițiile 2 și 4 ale inelului chinolinic se bucură de o reactivitate deosebită, la fel ca în seria piridinei. Reacțiile acestor grupe sînt folosite în numeroase sinteze, printre care se numără sintezele unor coloranți.

Galbenul de chinolină se obține prin condensarea chinaldinei cu anhidridă ftalică (la 200°, în prezență de $ZnCl_2$). Se formează întîi o ftalidă (I) care, prin încălzire, se izomerizează dînd un derivat al indandionei (II). O combinație cu structura II ar trebui să fie incoloră; din faptul că este colorată, rezultă că are structura tautomeră III (conținînd cromoforii în aceeași succesiune ca indigoul):





Coloranți cianinici. Dezvoltarea acestei importante și vaste clase de coloranți este strîns legată de perfecționarea fotografiei. Emulsia fotografică de bromură de argint în gelatină este sensibilă, în regiunea vizibilă a spectrului, numai la lumina violetă și albastră. De aceea obiectele colorate roșu apar în fotografie negre, iar cele colorate albastru, albe. Vogel (1873) a observat că adăugarea anumitor coloranți sensibilizează emulsia fotografică pentru lungimi de undă mari, ceea ce face ca tonurile luminoase să apară în fotografie cu valori mai apropiate de acelea percepute de ochiul omenesc.

Unul dintre primii *sensibilizatori de culoare* folosiți a fost *albastrul de cianină* (descoperit de Williams, 1856; aplicat de Vogel, 1875; structura stabilită de König, 1906). Acest colorant sensibilizează placa fotografică pentru regiunea portocalie-roșie a spectrului (580—610 mμ). Cercetările ulterioare au condus la sinteza unui număr mare de coloranți, care nu prezintă defectele albastrului de cianină (nestabilitate și voalarea plăcii fotografice) și sensibilizează la lungimi de undă din ce în ce mai mari, ajungînd pînă în infraroșu. În modul acesta a devenit

posibilă fotografia la distanțe mari sau prin ceață. Cu excepția eritrosinei (v. acolo), care a fost utilizată cîtva timp pentru sensibilizarea filmelor fotografice așa-numite ortocromatice și isocromatice, toți ceilalți sensibilizatori de culoare utilizați sînt coloranți din clasa cianinelor. Acești coloranți au o rezistență scăzută la lumină și de aceea nu prezintă interes pentru vopsitoria textilă. Coloranții din clasa cianinelor au toate nuanțele posibile de la galben la violet.

Moleculele coloranților cianinici sînt compuse din două inele heterociclice, conținînd unul azot formal trivalent, celălalt azot tetracovalent. Cei doi atomi de azot se află la marginile unei catene polienice conjugate compusă dintr-un număr impar de atomi de carbon, astfel încît sarcina electrică este egal distribuită între cei doi atomi marginali (v. discuția la coloranții azometinici, p. 547).

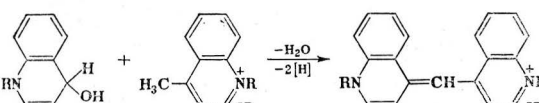
Coloranții vechi conțineau numai nuclee chinolinice; mai tîrziu s-au preparat coloranți cu alte nuclee heterociclice, după cum se arată mai departe. La baza clasificării stă numărul de grupe metin dintre cele două sisteme heterociclice și modul de legătură între nuclee. Se disting următoarele clase.

1. *Cianine: a. pseudocianine*; *b. izocianine* și *c. cianine*. Cele două nuclee chinolinice sînt unite printr-o grupă —CH= (monometincianine), în *a* în pozițiile 2,2'; în *b* în pozițiile 2,4'; în *c* în pozițiile 4,4'.

2. *Carbocianine: a. pinacianoli*; *b. dicianine* și *c. criptocianine*. Cele două nuclee sînt unite printr-o grupă —CH=CH—CH= (trimetincianine), deosebirile între *a*, *b* și *c* fiind aceleași ca la cianine.

3. *Policarbocianine: a. dicarbocianine* (numite și pentacarbocianine sau pentametincianine) cu inelele heterociclice unite printr-o catenă polienică de cinci atomi; *b. tricarbocianine* (numite și heptacarbocianine sau heptametincianine) cu inelele heterociclice unite printr-o catenă de șapte atomi etc.

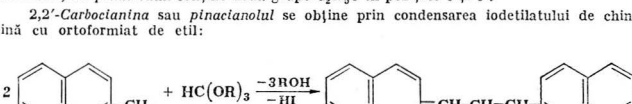
O sinteză tipică a unei cianine este aceea a *albastrului de cianină:* se tratează iodetilat de chinolină cu iodetilat de lepidină și hidroxid de sodiu; pseudobaza ce ia naștere din iodetilatul chinolinei se condensează probabil cu metilul activ al lepidinei, dînd un dihidroderivat al albastrului de cianină, care se dehidrogenează cu ajutorul oxigenului din aer (dar sînt și alte mecanisme posibile) (R = C_2H_5):



Albastru de cianină

Roșul-etil este o izocianină (legătură 2,4') obținută în același mod, dar cu chinaldină în loc de lepidină. *Pinaverdolul*, un derivat al roșului-etil, conține o grupă CH_3 în poziția 6 a unuia din nuclee, iar *pinacromul* conține două grupe C_2H_5O în pozițiile 6 și 6'.

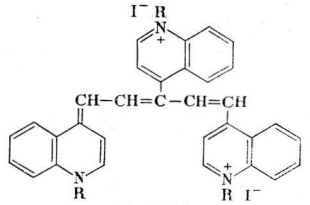
2,2'-*Carbocianina* sau *pinacianolul* se obține prin condensarea iodetilatului de chinaldină cu ortoformiat de etil:



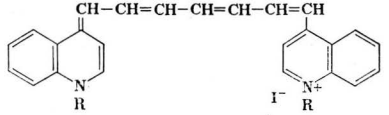
Pinacianol

Pinacianolul (sensibilizare maximă la 625—710 mμ) servește la fabricarea filmelor pancromatice, de obicei amestecat cu pinaverdol și pinacrom.

4,4'-*Carbocianina* sau ***criptocianina*** (numită şi rubrocianina) (sensibilizare maximă la 705 mμ) se obţine în mod similar, prin condensarea lepidinei cu ortoformiat de etil. Ca produs secundar se obţine ***neocianina*** (alocianina), un sensibilizator valoros (sensibilizare maximă la 820 mμ), conţinînd trei nuclee chinolinice şi o catenă pentametinică (R = C_2H_5):



Neocianină



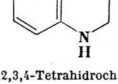
Xenocianină

Xenocianina sau 4,4'-tricarbocianina se obţine prin condensarea iodhidratului de lepidină cu dianilul aldehidei glutaconice (p. 691). Xenocianina (cu sensibilizare maximă la 850 mμ) permite fotografierea în regiunea spectrală 0,9—1 μ (infraroşu apropiat).

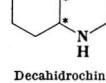
S-au preparat numeroşi alţi coloranţi cianinici în care nucleele chinolinice sînt înlocuite prin nuclee de: tiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoselenazol, naftotiazol şi dimetilindolenină (v. cîţiva reprezentanţi, p. 548). Cu unii dintre aceşti coloranţi s-a reuşit să se fotografieze la lungimi de undă de 1,3 μ.

Derivaţi hidrogenaţi ai chinolinei. Inelul piridinic din chinolină poate fi hidrogenat mai uşor (cu sodiu şi alcool, staniu şi HCl sau, mai bine, cu hidrogen molecular în cataliză heterogenă) decît inelul benzenic; se obţine astfel 1,2,3,4-*tetrahidrochinolina* (lichid p. f. 248°) analoagă tetralinei.

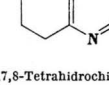
Hidrogenarea catalitică mai energică a chinolinei (Ni sau Pd) duce la *decahidrochinolină* (p. t. 48°; p. f. 204°). Prin dehidrogenarea acesteia din urmă, cu platină la 300°, se elimină hidrogenul din nucleul piridinic şi se obţine 5,6,7,8-*tetrahidrochinolina*, izomeră cu cea de mai sus.



1,2,3,4-Tetrahidrochinolină



Decahidrochinolină



5,6,7,8-Tetrahidrochinolină

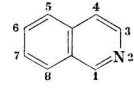
Reducerea cu $LiAlH_4$ dă 1,2-dihidrochinolină, nestabilă, care se oxidează repede la aer trecînd în chinolină, iar în prezenţa acizilor se disproporţionează în tetrahidrochinolină şi chinolină.

Cele două hidrochinoline, cu nucleu piridinic hidrogenat, formulate mai sus sînt baze puternice, asemănîndu-se cu aminele secundare alifatice şi cu piperidina; cea de-a treia are caracterul slab bazic al piridinei.

Decahidrochinolina conţine doi atomi de carbon asimetrici şi a putut fi scindată în enantiomeri (W. Hückel, 1927).

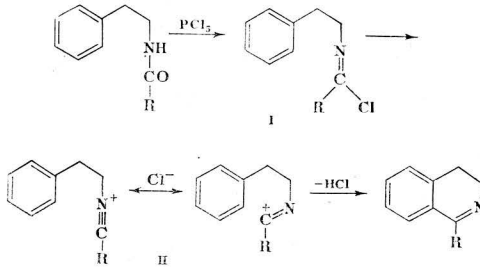
6. GRUPA IZOCHINOLINEI

Nucleul izochinolinic apare în numeroşi alcaloizi, cum sînt laudanosina, papaverina şi berberina; de aceea, sintezele derivaţilor izochinolinei au fost studiate intens.



Izochinolină

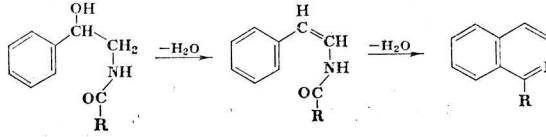
1. O sinteză generală a nucleului izochinolinic porneşte de la β-fenil-etilamine. Derivaţii N-acilaţi ai acestor amine se ciclizează prin eliminare de apă cu P_2O_5, $POCl_3$ sau PCl_5, la temperatură ridicată. Se obţin *3,4-dihidro-izochinoline* (Bischler şi Napieralski, 1893). În cazul în care se folosesc agenţi de condensare cloruraţi, se formează intermediar o clorură de imidoil (I), care prin ionizare dă o sare de nitriliu (II), care se ciclizează. Intermediarii au putut fi izolaţi (G. Fodor, J. Gal, B. A. Phillips, 1972):



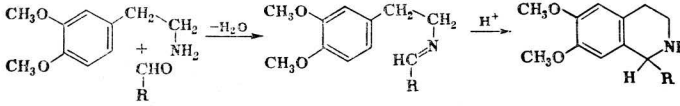
Dihidroizochinolinele obţinute prin această reacţie se pot dehidrogena la izochinoline, cel mai bine catalitic, cu negru de paladiu depus pe cărbune.

Dacă se porneşte de la N-formil-β-fenil-etilamină se obţine, cu randament mic, izochinolină.

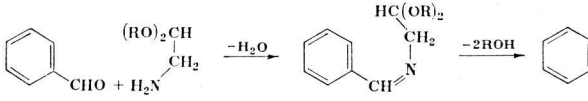
2. O variantă a acestei metode constă în ciclizarea β-hidroxi-β-fenil-etilaminelor N-acilate, din care se obțin direct izochinoline (Pictet, 1909):



3. În mod similar, condensînd β-fenil-etilamină cu aldehide, în prezența acidului clorhidric, se obțin derivați ai tetrahidroizochinolinei (Pictet, Spengler, 1911). Reacția aceasta se aplică în special la compuși cu grupe OH sau OR în poziția *para* față de grupa CH din inelul benzenic ce ia parte la reacția de ciclizare:



4. O altă sinteză a nucleului izochinolinic constă în condensarea unei aldehide aromatice cu acetalul aminoacetaldehidei, în prezența acidului sulfuric sau a altor catalizatori acizi (Pomeranz, Fritsch, 1893):

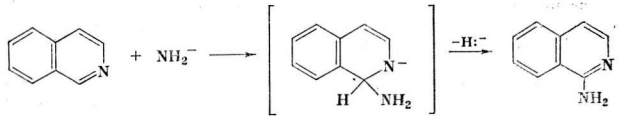


Proprietăți. 1. Izochinolina este o substanță solidă, cu p.t. 24° și p.f. 240°, cu un miros ce amintește pe al benzaldehidei. Izochinolina este o bază mult mai puternică decît chinolina; formează cu acizii săruri definite și poate fi separată de chinolină prin neutralizare cu cantități insuficiente de acizi.

2. Prin oxidarea izochinolinei cu permanganat, în soluție acidă, se rupe fie inelul benzenic fie cel piridinic, obținîndu-se acid cincomeronic (v. p. 694) alături de acid ftalic.

3. Substituția electrofilă are loc numai cu mare greutate, noul substituent intrînd de preferință în inelul benzenic (ca în cazul chinolinei). Prin nitrare și sulfonare se obțin 5-nitroizochinolină, respectiv acid 5-izochinolin-sulfonic. În schimb, reacțiile de substituție nucleofilă decurg relativ ușor.

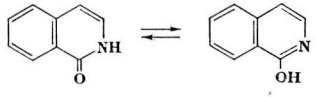
Astfel, prin încălzirea izochinolinei cu amidură de sodiu se formează 1-*aminoizochinolina* (Cicibabin):



Tratarea similară cu hidroxid de potasiu duce la 1-*hidroxiizochinolină*, iar compușii organo-magnezieni și organo-litici reacționează cu izochinolina, la 150°, dînd izochinoline alchilate în poziția 1.

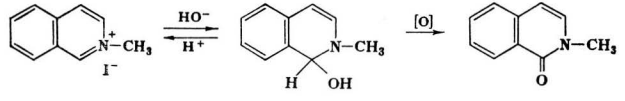
Prin tratarea 1-aminoizochinolinei cu azotit de sodiu, în soluție de acid clorhidric, se formează 1-*clorizochinolina*, un compus cu clor reactiv, care se obține de asemenea din 1-hidroxiizochinolină cu oxiclorură de fosfor.

4. 1-*Hidroxiizochinolina* sau *izocarbostirilul* prezintă tautomerie întocmai ca și carbostirilul:



Astfel, alchilarea izocarbostirilului cu iodură de metil și alcalii duce la N-metil-derivat, în timp ce tratarea sării de argint cu iodură de metil sau a bazei libere cu clorură de benzoil în piridină duce la O-derivați. Ca și în alte cazuri (v. p. 689) din asemenea reacții nu se pot trage concluzii privind structura izocarbostirilului însuși, dar studiul spectrului de absorbție în ultraviolet pledează pentru structura amidică.

5. Izochinolina formează cu halogenuri de alchil *săruri cuaternare de izochinoliniu*, care tratate cu oxid umed de argint dau pseudobaze relativ stabile; acestea pot fi retransformate în sărurile inițiale prin tratare cu acizi; prin oxidare cu fericianură de potasiu ele trec în N-*alchil-izochinolone*:



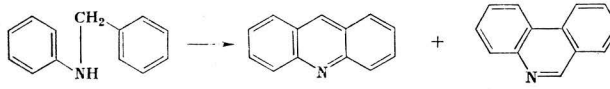
Despre comportarea derivaților 3,4-dihidroizochinolinei, în această reacție, v. „Cotarnina".

Grupele metil din pozițiile 1 și 3 se bucură de o mare reactivitate (de ex. în condensări cu aldehide) la fel ca grupele metil din 2- și 4-picoline.

7. ACRIDINA, FENANTRIDINA ŞI COMPUŞI HETEROCICLICI ÎNRUDIŢI

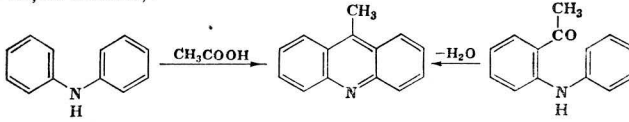
Acridina sau dibenzopiridina liniară se găseşte în cantitate mică în gudroanele cărbunilor de pământ, în fracţiunea care conţine antracenul şi fenantrenul (C. Graebe, 1871). De la acridină derivă coloranţi şi medicamente sintetice importante.

Acridina se formează în reacţii de piroliză, de exemplu la trecerea benzilanilinei printr-un tub înroşit. În această reacţie ia naştere şi *fenantridina* izomeră:

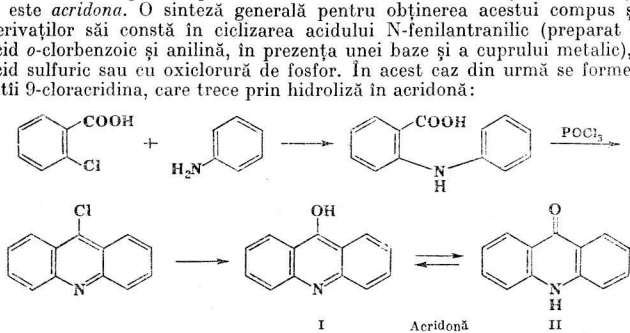


Acridină Fenantridină

Se cunosc numeroase sinteze ale acridinei şi ale derivaţilor ei. O metodă generală de preparare constă în încălzirea difenilaminei cu acizi carboxilici; cu acid formic se obţine chiar acridina, cu acizi superiori în prezenţa clorurii de zinc se formează acridine substituite în poziţia 9 (Bernthsen) (numerotarea poziţiilor se face la fel ca la xantenă, p. 676). Aceiaşi compuşi se formează pornind de la 2-acil-difenilamine (din 2-formil-difenilamină se obţine acridină):



Punctul de plecare pentru multe sinteze ale acridinei şi ale derivaţilor ei este *acridona*. O sinteză generală pentru obţinerea acestui compus şi a derivaţilor săi constă în ciclizarea acidului N-fenilantranilic (preparat din acid *o*-clorbenzoic şi anilină, în prezenţa unei baze şi a cuprului metalic), cu acid sulfuric sau cu oxiclorură de fosfor. În acest caz din urmă se formează întîi 9-cloracridina, care trece prin hidroliză în acridonă:



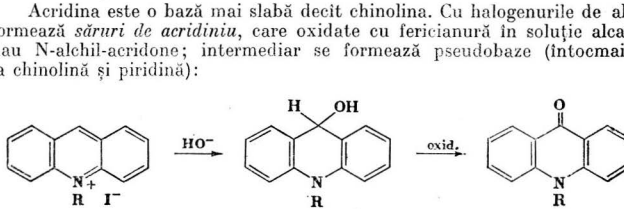
I Acridonă II

Prin hidrogenare catalitică, în prezență de nichel-Raney, 9-cloracridina se transformă în 9,10-*dihidroacridină* sau *acridan*. Acesta se autoxidează ușor la aer dînd acridină. Acridona poate fi redusă la acridină și cu hidrură de litiu-aluminiu.

Acridina formează cristale slab gălbui, sublimabile, cu p. t. 110° și p. f. 345°, ușor solubile în majoritatea dizolvanților organici, greu solubile în eter și eter de petrol. Soluțiile ei au fluorescență albastră, o proprietate caracteristică pentru toate combinațiile din această clasă. Acridina expusă luminii solare directe suferă dimerizare reversibilă, întocmai ca antracenul, dar nu formează un fotoxid ca acesta (vol. I).

Acridina este o substanță stabilă care nu reacționează decît greu cu reactanții obișnuiți ce produc substituție aromatică. Oxidată cu permanganat dă acidul acridinic sau chinolin-2,3-dicarboxilic (v. p. 707). Prin hidrogenare cu amalgam de sodiu, acridina dă acridanul sau 9,10-dihidroacridina, care regenerează acridina cu agenți oxidanți slabi cum este soluția amoniacală de azotat de argint.

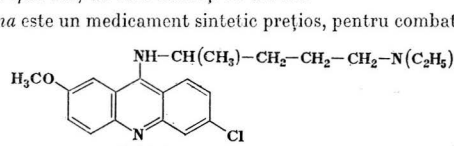
Acridina este o bază mai slabă decît chinolina. Cu halogenurile de alchil formează *săruri de acridiniu*, care oxidate cu fericianură în soluție alcalină dau N-alchil-acridone; intermediar se formează pseudobaze (întocmai ca la chinolină și piridină):



Acridona este un compus solid, galben, cu punct de topire ridicat (354°), greu solubil și foarte stabil. Acridona poate reacționa în două forme tautomere, fie ca 9-hidroxiacridină, fie ca 9-ceto-9,10-dihidroacridină (v. formulele I și II de mai sus). Din studiul spectrului de absorbție în ultraviolet reiese că formula II este cea mai probabilă. Acridona reacționează normal, la grupa CO, cu compuși organo-magnezieni.

Prin introducere de grupe auxocrome (NH_2) în pozițiile 3 și 6 se obțin *coloranți acridinici*, cu structură analoagă coloranților xantenici și fenazinici. Unii dintre acești compuși, întrebuințați ca medicamente, cum sînt *tripaflavina* și *proflavina*, au fost descriși în alt loc.

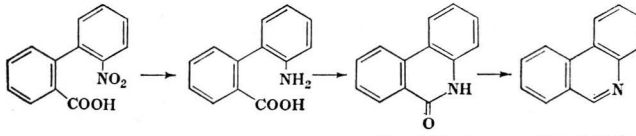
Atebrina este un medicament sintetic prețios, pentru combaterea malariei:



Atebrină

Fenantridina. Sistemul ciclic al fenantridinei se întîlnește în unii alcaloizi izolați din amarilidacee, cum sînt tazetina și licorina, în timp ce în rostopască *(Chelidonium majus)* și în alte plante din familia papaveraceelor se întîlnesc alcaloizi conținînd un nucleu benzofenantridinic.

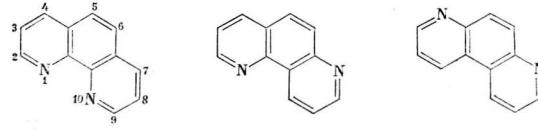
Fenantridina poate fi obținută sintetic pe mai multe căi, de ex. pornind de la acidul 2-nitrobifenil-2'-carboxilic (Pictet, 1891):



Fenantridonă Fenantridină

Fenantridona poate fi transformată în **fenantridină** prin distilare cu **pulbere de zinc** sau, mai bine, prin reducere cu hidrură de litiu-aluminiu. Fenantridina formează cristale incolore cu p. t. 104° și p. f. peste 360°.

Fenantroline. Sistemele heterociclice descrise mai sus conțin un inel piridinic condensat cu două inele benzenice. Se cunosc și sisteme în care un inel benzenic este condensat cu două inele piridinice. Prin aplicarea sintezei Skraup la *o*-, *m*- și *p*-fenilendiamine se obțin cele trei *fenantroline*:



1,10-Fenantrolină 1,7-Fenantrolină 4,7-Fenantrolină

După cum se vede, toți acești compuși au inele condensate angular. Izomerii cu nuclee condensate liniar, care ar putea lua naștere prin aplicarea reacției de mai sus la *m*- și la *p*-fenilendiamină, nu se formează în reacțiile menționate.

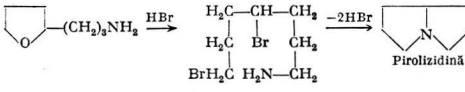
1,10-*Fenantrolina* (*o*-fenantrolina) (hidrat, p. t. 102°; anhidră, p. t. 117°; p. f. 360°) formează ușor complecși metalici, datorită așezării favorabile a celor doi atomi de azot. Sarea de argint oxidată cu persulfat de amoniu dă o sare stabilă a argintului bivalent.

8. COMPUȘI BICICLICI CU UN ATOM DE AZOT COMUN

Pirolizina și de asemenea derivatul ei dehidrogenat cu caracter de sare cuaternară nu au putut fi sintetizate pînă astăzi; după cum se vede din formule, acești compuși nu îndeplinesc condițiile caracterului aromatic.

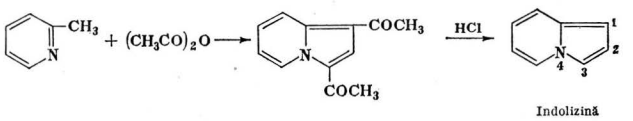
Pirolizină

Se cunosc însă derivaţi ai hidropirolizinei, *pirolizidina*. Compusul acesta a fost sintetizat prin mai multe metode, de exemplu după Šorm (1947) prin ciclizarea unor halogeno-amine:



Nucleul pirolizidinic apare în cîţiva alcaloizi izolaţi din plante aparţinînd familiei compoziteelor, printre care şi alcaloizii din *senecio*, care derivă de la 1-metilpirolizidină (heliotridan) (v. „Alcaloizi").

Indolizina (pirocolina) a fost sintetizată din α-picolină şi anhidridă acetică (Scholtz, 1912):



Indolizină

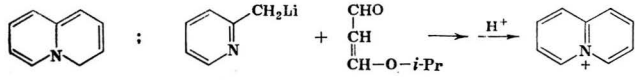
Metoda generală de sinteză constă în condensarea α-picolinei cu cetone α-bromurate (Cicibabin, 1927):

Indolizina este un compus aromatic tipic[1], care se nitrează şi se halogenează uşor, substituenţii intrînd întîi în poziţia 1, apoi în 3. Indolizinele sînt substanţe galbene, slab bazice. La hidrogenare catalitică reacţionează întîi inelul piridinic; derivatul pirolic obţinut astfel se hidrogenează numai cu greu.

Sistemul indolizinic este prezent în alcaloizii de solanum şi veratrum din grupa steroidelor (de ex. în *solanidina* din cartofi).

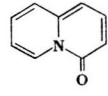
[1] Potrivit regulii lui E. Hückel (vol. I) au caracter aromatic sistemele ciclice conţinînd $4n + 2$ electroni π. În indolizină (în care $n = 2$) contribuie la formarea sistemului de electroni aromatici, doi electroni neparticipanţi ai azotului.

Chinolizina (piridocolina) nu are structură aromatică și nu a putut fi obținută pînă acum, dar se cunosc unii derivați ai acestui sistem. *Ionul de dehidrochinoliziniu*, care este aromatic, a fost preparat pornindu-se de la α-picolil-litiu (Woodward, 1951; Boeckelheide, 1954):

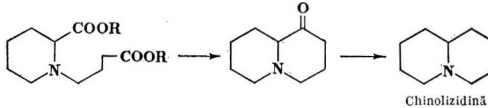


Chinolizină

De asemenea are caracter aromatic *4-oxochinolizina* (Späth, 1936), un compus galben, înrudit cu diferiți alcaloizi și obținut și prin sinteză:

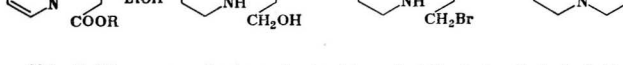


Chinolizidina (octahidrochinolizina) a fost sintetizată printr-o condensare Dieckmann internă a unui diester din grupa piperidinei, urmată de o reducere Kijner-Wolff a amino-cetonei obținute (Clemo, 1931):



Chinolizidină

O altă sinteză a chinolizidinei a fost efectuată pornindu-se de la acidul γ-(2-piridil)-butiric, al cărui ester a fost întîi redus cu sodiu și etanol; alcoolul obținut, tratat cu PBr_5, trece în chinolizidină, identică cu norlupinanul natural (Clemo, 1932):



Chinolizidina sau *norlupinanul* este sistemul ciclic de bază al alcaloidului lupinina (din care se obține ușor) precum și al sparteinei (v. acolo).

IV. INELE DE ȘASE ATOMI, POLIHETEROATOMICE

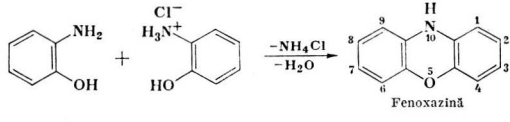
1. OXAZINE ȘI TIAZINE

Compușii heterociclici conținînd doi sau trei atomi de oxigen sau de sulf, într-un ciclu de șase atomi, cum sînt dioxanul sau paracetaldehida, nu au caracter aromatic și, potrivit clasificării adoptate (v. p. 559), sînt tratați în alte capitole ale acestei cărți.

Se numesc *azine*, combinațiile heterociclice cu inele de șase atomi și doi sau mai mulți heteroatomi, dintre care cel puțin unul este azot. Se disting *oxazine* (O și N), *tiazine* (S și N), *diazine* (2 N), în care cei doi heteroatomi pot ocupa pozițiile 1,2, 1,3 și 1,4; se cunosc de asemenea *triazine* (3 N) și *tetrazine* (4 N); se cunosc în sfîrșit numeroși compuși conținînd inele azinice condensate cu inele benzenice.

Ne limităm în cele ce urmează la cîțiva reprezentanți mai importanți ai acestei clase.

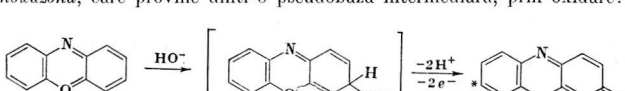
Fenoxazina. *Dibenzo-1,4-oxazina* sau *fenoxazina* se obține prin condensarea *o*-aminofenolului cu clorhidratul său la circa 250°:



Fenoxazină

Fenoxazina formează cristale incolore, cu p. t. 156°, insolubile în apă, solubile în alcool și eter.

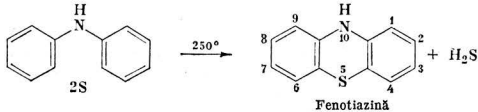
Oxidată în mediu acid (cu Br_2, $FeCl_3$ sau H_2O_2) fenoxazina dă *săruri de fenoxaziniu*, colorate portocaliu, comparabile cu sărurile de piriliu (se cunoaște un perclorat cristalizat). Prin tratarea sărurilor de fenoxaziniu cu alcalii sau chiar prin simplă încălzire cu apă se formează un compus cu caracter chinoid, *fenoxazona*, care provine dintr-o pseudobază intermediară, prin oxidare:



Fenoxazonă

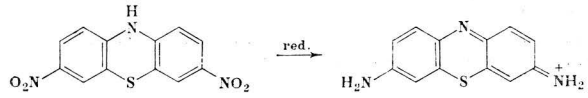
Prin introducerea unei grupe hidroxil, în poziția marcată în formula de mai sus cu *, rezultă un colorant *(resorufina)*. Alți coloranți din această clasă, conținînd grupe auxocrome în aceleași poziții, au fost descriși în alt loc (v. albastrul lui Meldola și galocianina).

Fenotiazina. *Dibenzo-1,4-tiazina* sau *fenotiazina* (numită şi tiodifenilamina) se obţine uşor prin încălzirea difenilaminei cu sulf, în prezenţa unei urme de iod:

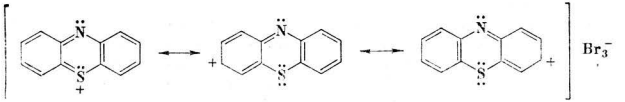


Fenotiazină

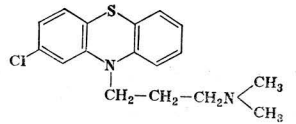
Fenotiazina se prezintă sub formă de cristale incolore cu p.t. 180° şi p.f. 370°. Încălzită la fierbere cu cupru metalic, fenotiazina elimină sulful, dînd carbazol. Prin nitrare, fenotiazina dă 3,7-dinitrofenotiazina, care prin reducere trece în colorantul numit violetul lui Lauth, a cărui structură a fost stabilită pe calea aceasta:



Prin oxidarea fenotiazinei, în mediu acid, se obţin *săruri de fenotiaziniu*, de ex. perbromura, care se formează prin tratarea fenotiazinei cu brom. În cationul acestor săruri (întocmai ca şi în cationul sărurilor de fenoxaziniu, de chinoliniu etc.) electronii sînt astfel repartizaţi încît rezultă o densitate de electroni scăzută în poziţiile *para* faţă de atomul de azot (poziţiile 3 şi 7), după cum se poate vedea din următoarele structuri limită:



În consecinţă, poziţiile 3 şi 7 sînt sensibile la atacul reactanţilor nucleofili. Astfel, perbromura de mai sus, tratată cu dimetilamină, dă albastru-metilen, eliminînd totodată 2 HBr (Kehrmann) (acelaşi mecanism ca la formarea unei pseudobaze).

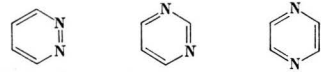


Clorpromazină (Largactil)

Clorpromazina (largactil), 2-clor-10(3-dimetilamino-propil)-fenotiazina, este un reprezentant al unei clase de medicamente cu acțiune tranchilizantă mult utilizate în medicină, în special în tratamentul nevrozelor și psihozelor.

2. PIRIDAZINE, PIRAZINE, TRIAZINE ȘI TETRAZINE

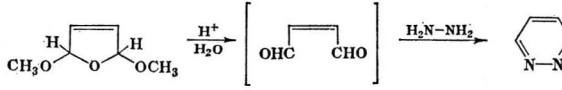
Există trei sisteme ciclice izomere, compuse din șase atomi, dintre care doi de azot; acestea sînt numite *diazine:*



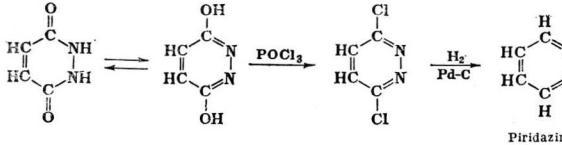
Piridazină (1,2-Diazină) Pirimidină (1,3-Diazină) Pirazină (1,4-Diazină)

Dintre acestea 1,3-*diazina (pirimidina)* este cu mult cea mai importantă și de aceea va fi tratată separat mai departe.

Piridazina (1,2-diazina). Piridazina poate fi considerată ca o dihidrazonă internă a aldehidei maleice. Această aldehidă instabilă nu este cunoscută în stare pură; 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuranul, care se comportă ca un acetal ciclic al aldehidei maleice, se obține însă din furan. Prin hidroliza acestui compus (la încălzire cu acid acetic) și tratare cu hidrazină se obține piridazină (Clauson-Kaas, 1947):



O metodă mai veche pentru obținerea piridazinei pornește de la hidrazida acidului maleic:

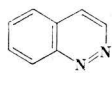


Piridazină

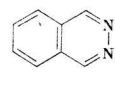
Piridazina este un lichid (p. f. 205°) cu miros de piridină, ușor solubil în apă. Este o bază slabă. Caracterul chimic, deși puțin studiat, este probabil aromatic, după cum rezultă din faptul că oxidarea benzopiridazinelor, descrise mai jos, duce la acizi carboxilici ai piridazinei.

Hidrazida acidului maleic (3,6-*piridazindiolul*), cristale p.t. 300°, este utilizată ca erbicid.

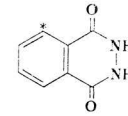
Benzopiridazine. Sînt posibili și cunoscuți doi compuși conținînd un inel piridazinic condensat cu un inel benzenic: *cinolina* (p. t. 39°) și *ftalazina* (p. t. 91°). Aceasta din urmă se prepară din aldehidă ftalică și hidrazină.



Cinolină



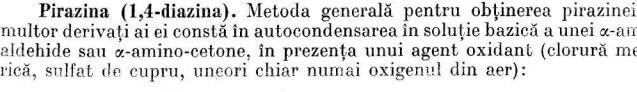
Ftalazină



Ftalhidrazidă

Ftalhidrazida se obține din anhidridă ftalică și hidrat de hidrazină. Combinația aceasta, extrem de stabilă (se topește peste 340° și fierbe la o temperatură mai ridicată, fără descompunere), are caracter acid, formînd săruri cu metalele alcaline. 3-Aminoftalhidrazida (grupa NH_2 în poziția*), numită și *luminol*, are proprietatea de a produce o chemiluminescență intensă cînd este oxidată cu fericianură sau cu apă oxigenată, în soluție acidă.

Pirazina (1,4-diazina). Metoda generală pentru obținerea pirazinei și a multor derivați ai ei constă în autocondensarea în soluție bazică a unei α-amino-aldehide sau α-amino-cetone, în prezența unui agent oxidant (clorură mercurică, sulfat de cupru, uneori chiar numai oxigenul din aer):

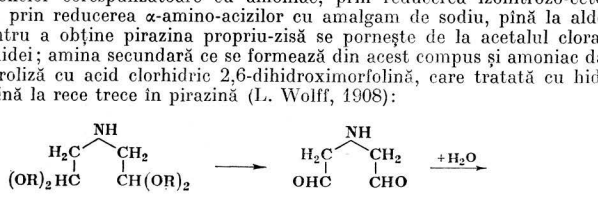


α-Amino-cetonă

2,5-Dimetil-dihidro-pirazină

2,5-Dimetilpirazină

Amino-cetonele necesare acestei sinteze se prepară prin tratarea halogeno-cetonelor corespunzătoare cu amoniac, prin reducerea izonitrozo-cetonelor sau prin reducerea α-amino-acizilor cu amalgam de sodiu, pînă la aldehide. Pentru a obține pirazina propriu-zisă se pornește de la acetalul cloracetal-dehidei; amina secundară ce se formează din acest compus și amoniac dă prin hidroliză cu acid clorhidric 2,6-dihidroximorfolină, care tratată cu hidroxil-amină la rece trece în pirazină (L. Wolff, 1908):



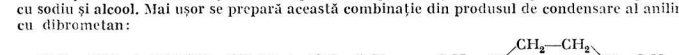
Pirazină

Se mai obțin pirazine prin tratarea 1,2-dicetonelor cu 1,2-diamine, urmată de oxidare cu soluție Fehling. Acizii carboxilici din seria pirazinei se prepară prin oxidarea chinoxalinei:

Chinoxalină — Acid 2,3-pirazin-dicarboxilic

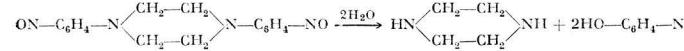
Pirazina (cristale ușor sublimabile; p. t. 57°; p. f. 116°) este o bază slabă (înălbăstrește turnesolul); formează săruri ușor disociabile cu un singur echivalent de acid. Cu $HgCl_2$ și $AuCl_3$ formează complecși greu solubili, caracteristici; de asemenea formează iodmetilați, cu un singur mol de CH_3I. Caracterul aromatic al acestui compus reiese clar din bazicitatea redusă și din rezistența la oxidare.

Piperazina (hexahidropirazina) (p.t. 104°; p.f. 145°) se obține prin reducerea pirazinei cu sodiu și alcool. Mai ușor se prepară această combinație din produsul de condensare al anilinei cu dibrometan:



Difenilpiperazină

Difenilpiperazina astfel obținută se comportă ca o amină terțiară aromatică. Tratată cu acid azotos, ea dă un dinitrozo-derivat, care fiert cu hidroxid de sodiu se rupe hidrolitic în piperazină și *p*-nitrozofenol (v. prepararea dimetilaminei, vol. I):

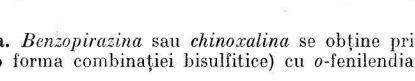


Piperazină

Piperazina este o bază tare, cu proprietățile unei diamine secundare alifatice. Servește ca medicament contra gutei.

Despre *dicetopiperazine*, compuși cu caracter de amide, care iau naștere prin anhidrizarea α-amino-acizilor, sau prin eliminare de alcool din esterii acestor amino-acizi, s-a vorbit în alt loc (v. p. 375).

Chinoxalina. *Benzopirazina* sau *chinoxalina* se obține prin condensarea glioxalului (sub forma combinației bisulfitice) cu *o*-fenilendiamină:



Chinoxalină

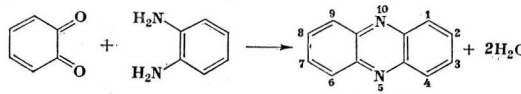
Folosind în această sinteză 1,2-dicetone în locul glioxalului se obțin derivați ai chinoxalinei.

Chinoxalina (cristale p. t. 27°; p. f. 229°) este uşor solubilă în apă şi în dizolvanţii organici.

Inelul chinoxalinic apare în nucleul riboflavinei (vitamina B_2).

Fenazina. *Dibenzopirazina* sau *fenazina* este combinaţia de bază a coloranţilor fenazinici precum şi a mai multor produşi naturali cu proprietăţi de antibiotice.

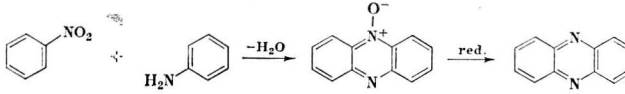
O metodă generală pentru obţinerea nucleului fenazinic constă în condensarea *orto*-chinonelor cu *o*-diamine aromatice:



Fenazină

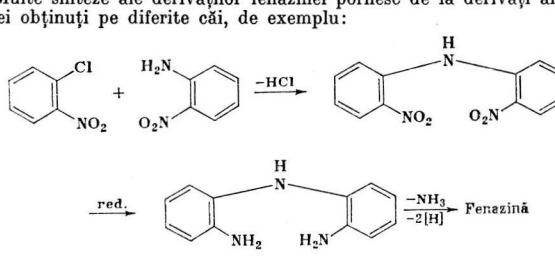
În locul *o*-benzochinonei se folosesc cu succes alte *orto*-chinone mai uşor accesibile, cum sînt β-naftochinona şi fenantrenchinona. Cu derivaţi N-monoalchilaţi sau arilaţi ai *o*-fenilendiaminei se obţin săruri de fenaziniu.

O altă metodă constă în condensarea unui nitro-derivat cu o amină aromatică, în prezenţă de hidroxid de sodiu sau mai bine de hidroxid de potasiu, care reacţionează chiar la temperatura camerei (A. Wohl, 1901). Alături de fenazină se formează şi N-oxidul fenazinei:

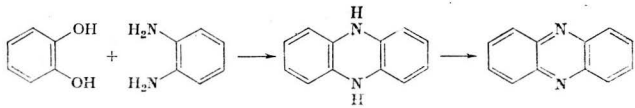


Introducînd substituenţi în nucleele reactanţilor (de ex. grupe CH_3, C_2H_5, OCH_3, Cl, COOH etc.) se obţin fenazine substituite.

Multe sinteze ale derivaţilor fenazinei pornesc de la derivaţi ai difenilaminei obţinuţi pe diferite căi, de exemplu:

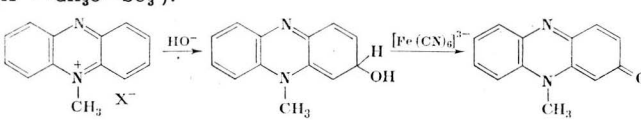


Se obține în sfîrșit fenazină și prin încălzirea îndelungată a pirocatechinei sau derivaților ei cu derivați ai *o*-fenilendiaminei. Dihidrofenazinele formate intermediar se dehidrogenează spontan:



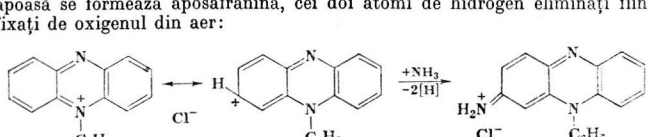
Fenazina este un compus deosebit de stabil, cu p. t. 171° și p. f. peste 360°, fără descompunere. După condițiile în care are loc cristalizarea ei, fenazina apare în două forme cristaline, una incoloră, alta gălbuie. Este o bază foarte slabă; se dizolvă în acizi tari concentrați, dînd soluții galbene sau roșii, care conțin *săruri de fenaziniu*. Din aceste soluții apa precipită fenazina neschimbată. Fenazina este inertă față de reactanții electrofili; ea nu poate fi sulfonată, nitrată și halogenată, decît cu mare greutate. În schimb fenazina reacționează ușor cu reactanții nucleofili, după cum se vede din exemplele ce urmează.

Fiind o bază slabă, fenazina reacționează cu agenți de metilare, cum este sulfatul de metil, abia la 100°; se formează *săruri de* N-*metilfenaziniu*. Prin oxidarea acestora cu fericianură în mediu alcalin se obține 10-*metil*-2-*fenazinona*, care provine dintr-o pseudobază intermediară. Formarea acesteia din urmă se explică prin efectul de conjugare puternic din cationul de N-metilfenaziniu (analog celui descris mai sus la cationul de fenotiaziniu) ($X^- = CH_3O{-}SO_3^-$):



Sare de N-metilfenaziniu — Pseudobază — 10-Metil-2-fenazinonă

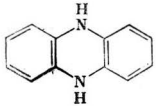
Mai importante sînt *sărurile de* N-*fenilfenaziniu*, compușii de bază ai coloranților safraninici. Clorura de N-fenilfenaziniu poate fi obținută din aposafranină (v. acolo) prin diazotare și înlocuirea reductivă a grupei diazo cu hidrogen. Dacă se tratează clorura de N-fenilfenaziniu cu amoniac în soluție apoasă se formează aposafranină, cei doi atomi de hidrogen eliminați fiind fixați de oxigenul din aer:



Clorură de N-fenilfenaziniu — Aposafranină

Această reacție prin care se introduc grupe auxocrome în nucleul fenazinic este analoagă reacțiilor de formare ale indulinelor și nigrosinelor.

Piocianina, un colorant albastru cu proprietăți antibiotice, produs de *Bacillus pyocyaneus* din unele răni purulente, este 5-metil-1-fenazinona (v. formula, p. 493), o semichinonă izomeră cu 10-metil-2-fenazinona formulată mai sus. *Clororafina*, un alt antibiotic de culoare verde, produs de *Bacillus chlororaphis*, este semichinona amidei acidului 1-fenazin-carboxilic.



5,10-Dihidrofenazină

5,10-*Dihidrofenazina*, cristale incolore cu p. t. 212°, se obține prin hidrogenarea fenazinei cu sulfură de amoniu în soluție alcoolică, sau cu ditionit de sodiu în soluție apoasă alcalină. Dihidrofenazina se oxidează ușor la aer formînd o combinație intens colorată în albastru închis și greu solubilă în alcool. Acest compus cu caracter chinhidronic *(fenazhidrină)* se obține și amestecînd soluțiile unor cantități echimoleculare de fenazină și dihidrofenazină. Oxidarea 5,10-dihidrofenazinei cu acid azotic duce la fenazină. De la 5,10-dihidrofenazină derivă indantrenul și alți coloranți din aceeași clasă, precum și coloranții fenazinici.

Triazine. Se cunosc derivați ai tuturor celor trei triazine posibile:

1,3,5-Triazină (simetrică)

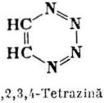
1,2,4-Triazină (nesimetrică)

1,2,3-Triazină (vicinală)

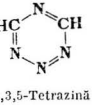
1,3,5-*Triazina*, cristale p.t. 86° (Ch. Grundmann, 1954) este trimerul acidului cianhidric, după cum s-a arătat în alt loc (vol. I). 1,3,5-Triazina este un compus nestabil ce trece ușor, prin hidroliză, în formiat de amoniu.

Derivații 1,3,5-triazinei sînt însă compuși stabili. Vom menționa 2,4,6-*trifenil*-1,3,5-*triazina (kiafenina)*, care se obține din benzonitril, prin polimerizare cu acid sulfuric (vol. I), precum și *acidul cianuric* și derivații săi, *clorura de cianuril*, *melamina*, despre care s-a vorbit în alt loc (vol. I).

Tetrazine. Sînt posibile trei tetrazine, dar se cunosc numai derivați ai celei din urmă:



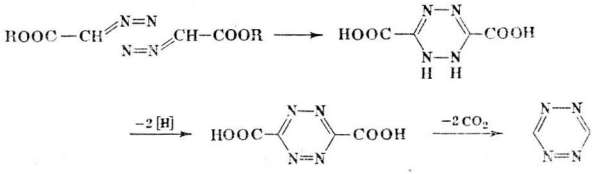
1,2,3,4-Tetrazină



1,2,3,5-Tetrazină

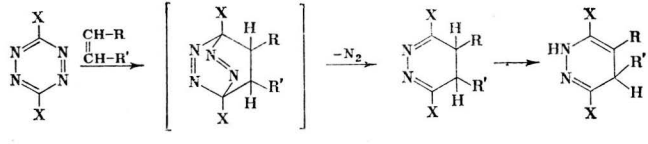
1,2,4,5-Tetrazină

Derivaţi ai 1,2,4,5-*tetrazinei* se obţin pornind de la esterul diazoacetic, care se dimerizează sub influenţa hidroxizilor alcalini concentraţi, dînd acidul dihidrotetrazin-dicarboxilic. Prin oxidarea acestuia se formează acidul tetrazin-dicarboxilic care, încălzit, se decarboxilează şi trece în *tetrazină*:



1,2,4,5-*Tetrazina* formează cristale roşii (p.t. 99°), volatile şi relativ nestabile (explozibile la încălzire). Cu apa dă o soluţie neutră, roşie închis. Prin reducere cu hidrogen sulfurat trece în dihidrotetrazina incoloră.

Unele 1,2,4,5-tetrazine reacţionează ca diene în sinteze dien, eliminînd totodată N_2 (X = $CHFCF_2$, Carboni şi Lindsay, 1959; X = $COOCH_3$, Avram, Dinulescu şi Neniţescu, 1962):



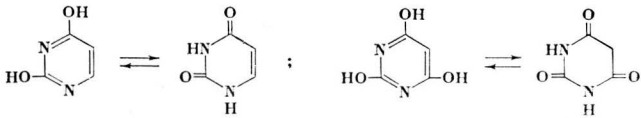
Cu alchene simple, ca etena sau ciclohexena, reacţia are loc instantaneu, cu decolorare şi degajare de azot, în timp ce filodienele obişnuite (de ex. anhidrida maleică) nu reacţionează.

3. GRUPA PIRIMIDINEI

Inelul pirimidinic apare în natură fie izolat, sub formă de derivaţi hidroxilaţi, fie condensat cu inelul benzenic (în chinazoline), cu inelul imidazolic (în purine), cu inelul pirazinic (în pteridine) şi cu nucleul chinoxalinic (în aloxazine). Se întîlnesc derivaţi ai acestor sisteme ciclice în numeroşi produşi naturali printre care se numără vitamine şi coenzime importante, precum şi acizii nucleici, componente fundamentale ale oricărei celule vii. De asemenea fac parte din clasa pirimidinei medicamente sintetice mult utilizate, cum sînt hipnoticele barbiturice şi unele sulfamide.

Pirimidină

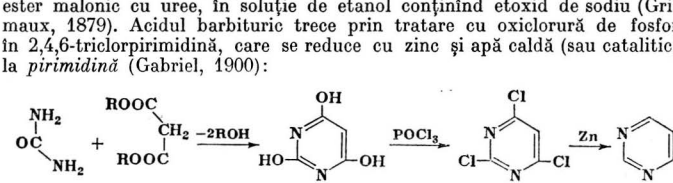
Încă de la începutul acestui capitol trebuie să semnalăm că hidroxi-pirimidinele sînt cunoscute într-o singură formă (v. mai departe), dar pot reacționa după două forme tautomere.



2,4-Dihidroxipirimidină (Uracil) 2,4,6-Trihidroxipirimidină (Acid barbituric)

Metode sintetice în grupa pirimidinei. Multe sinteze ale derivaților pirimidinici decurg în două stadii distincte: o reacție de închidere a nucleului pirimidinic și o reacție de înlocuire a substituenților de la nucleu pentru a obține produsul dorit. Ca exemplu poate servi sinteza pirimidinei, expusă mai departe.

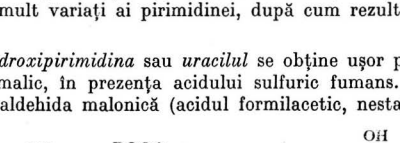
1. *a.* 2,4,6-*Trihidroxipirimidina* sau *acidul barbituric* se obține condensînd ester malonic cu uree, în soluție de etanol conținînd etoxid de sodiu (Grimaux, 1879). Acidul barbituric trece prin tratare cu oxiclorură de fosfor în 2,4,6-triclorpirimidină, care se reduce cu zinc și apă caldă (sau catalitic) la *pirimidină* (Gabriel, 1900):



Acid barbituric Pirimidină

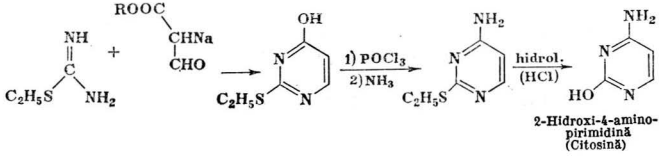
În locul esterului malonic se pot folosi, în sinteze similare, esteri ai acidului cianacetic, nitrilul malonic, esteri β-cetonici, esteri β-aldehidici (sub formă de compuși sodați), β-dicetone, β-dialdehide etc.; în locul ureei se pot utiliza: tioureea, derivați S-alchilați ai tioureei și amidine, obținîndu-se astfel derivați mult variați ai pirimidinei, după cum rezultă din exemplele ce urmează.

b. 2,4-*Dihidroxipirimidina* sau *uracilul* se obține ușor prin condensarea ureei cu acid malic, în prezența acidului sulfuric fumans. Intermediar se formează monoaldehida malonică (acidul formilacetic, nestabil):

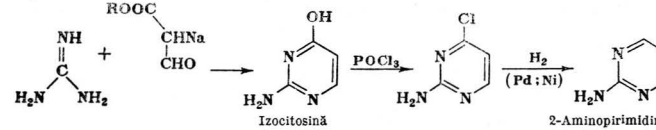


2,4-Dihidroxipirimidină (Uracil)

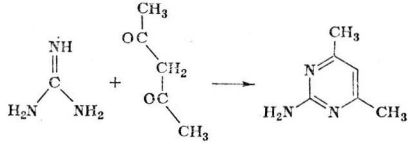
c. 2-*Hidroxi-4-aminopirimidina* sau *citosina* se obține pornind de la esterul formilacetic sodat și S-etiltiouree (Wheeler, 1903):



d. 2-*Aminopirimidina* (un intermediar în fabricarea medicamentului sulfadiazina) se obține prin mai multe metode, care toate utilizează guanidina ca punct de plecare, de exemplu:



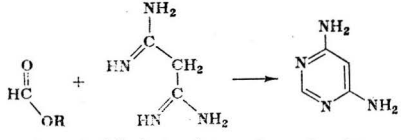
e. Prin înlocuirea esterului formilacetic în sinteza de mai sus cu ester acetilacetic, se obține 2-*amino*-4-*metilpirimidina*, în timp ce condensarea guanidinei cu acetilacetonă duce la 2-*amino*-4,6-*dimetilpirimidină*:



Acești compuși servesc în sinteze de sulfamide.

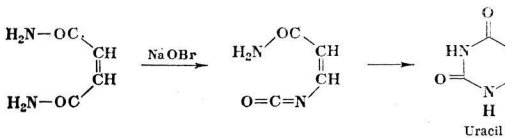
O importantă sinteză a 6-aminouracilului, după W. Traube, va fi descrisă mai departe (v. p. 740).

2. 4,6-Diaminopirimidina se obține din diamidina acidului malonic și formiat de etil (A. Todd, 1943):



Compusul acesta este folosit în sinteze de nucleozide (v. acolo).

3. Următoarea *sinteză a uracilului* se bazează pe degradarea Hofmann a diamidei acidului maleic:



4. Așa-numitele *cianalchine*, care se obțin prin polimerizarea nitrililor acizilor monocarboxilici cu etoxid de sodiu, sînt 2,4-dialchil-6-aminopirimidine (v. vol. I).

Proprietăți și structură. *Pirimidina* este un compus stabil, incolor (p. t. 22,5°; p. f. 124°), ușor solubil în apă, cu reacție neutră; cu acizii tari formează însă săruri.

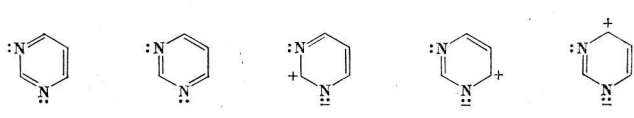
Comportarea chimică a pirimidinei poate fi rezumată în următoarele trei reguli:

1. Derivații simpli ai pirimidinei (substituiți la nucleu cu grupe alchil, aril, halogen și nitro, dar nu cu grupe hidroxil sau amino) au caracter aromatic și se comportă asemănător piridinei.

2. Comportarea substituenților legați de nucleul pirimidinic variază mult cu poziția lor: în poziția 5, substituenții reacționează, în linii largi, la fel ca atunci cînd sînt legați de un nucleu aromatic; în pozițiile 2, 4 și 6 (cele trei poziții vecine cu atomii de azot) se observă abateri considerabile de la această comportare. Aceste deosebiri sînt comparabile cu acelea dintre izomerii β și α-γ, în seria piridinei (v. acolo).

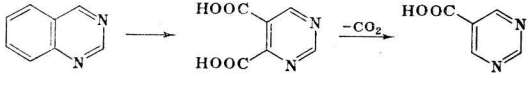
3. Caracterul aromatic, menționat în regula 1, scade progresiv pe măsură ce se introduc grupe OH sau NH_2 în pozițiile 2, 4 și 6. Astfel, în timp ce derivații simpli ai pirimidinei (definiți în regula 1) sînt foarte rezistenți față de substituțiile electrofile, derivații ce conțin grupe OH și NH_2 în pozițiile 2, 4 și 6, cum sînt uracilul și acidul barbituric, sînt sensibili față de reactanții electrofili chiar slabi, de exemplu cuplează cu săruri de diazoniu în poziția 5.

Din cauza caracterului lor electronegativ, atomii de azot determină o scădere generală a densității de electroni la grupele CH din întregul nucleu pirimidinic și o scădere pronunțată a densității de electroni în pozițiile 2, 4 și 6, după cum se vede din următoarele structuri limită care reprezintă repartiția electronilor în acest sistem (comparați cu piridina, p. 561 și p. 684).



Din cauza densității de electroni scăzute din nucleu, substituția electrofilă decurge greu, la fel ca în piridină, și de fapt nu se cunosc reacții de nitrare și halogenare decît la derivații conținînd grupe OH sau NH_2, legate de nucleu. În cazurile cînd substituția electrofilă este posibilă, ea are loc numai în poziția 5, poziția cea mai puțin sărăcită în electroni. Pe de altă parte, ca și piridina, pirimidina este accesibilă atacului cu reactanți nucleofili: astfel, cu amidură de sodiu se obține 4-aminopirimidina (reacție Cicibabin).

Caracterul aromatic al nucleului pirimidinic se manifestă și prin marea sa rezistență față de permanganat (reactant electrofil). La oxidarea chinazolinei este atacat nucleul benzenic, obținîndu-se *acidul pirimidin*-4,5-*dicarboxilic*, care trece prin încălzire în *acidul pirimidin*-5-*carboxilic*. Decarboxilarea se produce deci cel mai ușor în poziția cea mai săracă în electroni a nucleului (comparați cu decarboxilarea acidului chinolinic):



Chinazolină Acid pirimidin-5-carboxilic

Substituenții legați de nucleu în pozițiile 2, 4 și 6 sînt mult mai reactivi decît în poziția 5. Astfel grupele Cl, OC_2H_5 și SC_2H_5, din pozițiile 2, 4 sau 6, pot fi înlocuite cu OH sau NH_2, prin hidroliză (acidă) sau amonoliză (cu NH_3 în etanol). Reacțiile acestea (în special reacțiile de înlocuire ale clorului din clor-pirimidine, ușor de obținut din hidroxi-pirimidine și $POCl_3$) sînt de mare utilitate în sintezele pirimidinelor mai complicate.

Grupele metil în pozițiile 2, 4 și 6 se condensează cu benzaldehidă, în prezență de $ZnCl_2$ (la fel ca picolinele), dînd stiril-pirimidine.

Grupa SH din poziția 2 se poate înlocui cu H, prin tratare cu apă oxigenată. Se produce probabil oxidare ducînd la grupa sulfonică, urmată de eliminarea acestei grupe prin hidroliză.

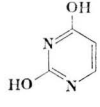
Comportarea hidroxi- și amino-pirimidinelor. Din cauza importanței lor ca produși naturali, hidroxi-pirimidinele au fost cercetate mai intens decît pirimidinele simple și sînt mai bine cunoscute.

Derivații pirimidinei cu grupe OH în pozițiile 2, 4 sau 6 se deosebesc de pirimidinele simple (alchil- sau halogeno-pirimidine) prin faptul că sînt nevolatili, insolubili în dizolvanți organici, dar sînt în schimb solubili în apă. Punctele lor de topire sînt neobișnuit de ridicate (peste 300°) și, din cauza aceasta, necaracteristice. Proprietățile acestea indică existența unor legături de hidrogen puternice între molecule. Amino-pirimidinele sînt mai ușor solubile în alcool și mai volatile decît hidroxi-pirimidinele (azotul fiind mai puțin electronegativ decît oxigenul).

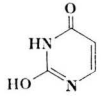
Derivații pirimidinei cu grupe OH în pozițiile 2, 4 sau 6 nu arată, în general, comportarea unor fenoli; de ex. nu dau reacția cu clorura ferică. (5-Hidroxipirimidina care, conform teoriei expuse mai sus, ar trebui să se comporte ca un fenol, nu a fost încă sintetizată.)

Pirimidinele cu grupe NH_2 în pozițiile 2, 4 sau 6 arată de asemenea o comportare anormală. Ele nu pot fi acilate decît cu mare greutate și nu pot fi desaminate cu acid azotos decît încet și fără să fie posibilă izolarea intermediară a unei sări de diazoniu. De asemenea grupele NH_2 din pozițiile 2, 4 sau 6 pot fi înlocuite cu grupe OH, prin hidroliză acidă; grupa NH_2 arată însă o comportare „normală", cînd se află în poziția 5.

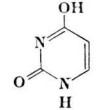
La hidroxi-pirimidine și la alți compuși din această clasă, se observă *tautomerie lactam-lactimică*. Astfel, 2,4-dihidroxipirimidina *(uracilul)* ar putea avea una din următoarele patru formule:



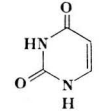
I



II

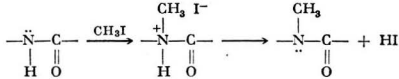


III

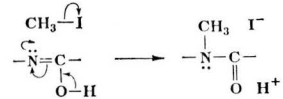


IV

Ca și în alte cazuri de tautomerie, nu este posibil să se hotărască între aceste formule pe baza reacțiilor chimice. Astfel, uracilul trece prin tratare cu oxiclorură de fosfor în 2,4-diclor-pirimidină. Prin metilare, atît cu iodură de metil cît și cu diazometan, grupa CH_3 se leagă de oblicei de azot. Reacțiile de acest fel pledează aparent în favoarea formelor lactamice (cu grupe NH):



dar nu este exclus un mecanism de felul:



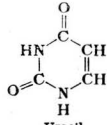
Aplicarea metodelor fizice a dus, ca și în cazul piridonelor (p. 690), la concluzia că hidroxi-pirimidinele apar în forma lactamică (grupe $-CO-NH-$). Uracilul are deci formula IV de mai sus. Amino-pirimidinele apar însă în forma lactimică (cu grupe $-N=C(NH_2)-$) (v. mai departe formula citosinei).

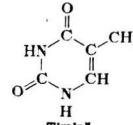
În formularea curentă a reacțiilor chimice ale hidroxi-pirimidinelor și ale compușilor înrudiți cu ele, se utilizează, după împrejurări, fie formule de tipul I, fie de tipul IV, fără a li se atribui însă o semnificație precisă în ce privește poziția atomilor de hidrogen sau repartiția electronilor.

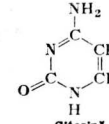
Hidroxi-pirimidinele au caracter acid căci, prin pierderea unui proton (indiferent dacă aceasta are loc de la grupa OH a formei lactimice sau de la grupa NH a formei lactamice) se obține un anion (același în ambele cazuri) cu posibilități de conjugare mărite. Introducerea unei grupe NH_2, pe de altă parte, mărește bazicitatea moleculei. Astfel, 2-hidroxipirimidina este amfoteră; uracilul este foarte slab bazic, iar citosina este o bază relativ tare.

Introducerea de grupe OH sau NH_2, în poziţiile 2, 4 sau 6, măreşte densitatea de electroni din nucleu, făcînd de ex. posibilă substituţia electrofilă (halogenare, nitrare, nitrozare şi clorometilare). În compuşi cu trei grupe OH, cum este acidul barbituric, caracterul aromatic este pierdut într-o mare măsură, de exemplu dispare rezistenţa faţă de agenţii oxidanţi, iar în alţi derivaţi devin posibile adiţii la dubla legătură din poziţia 5,6.

Uracilul şi derivaţii săi. Un interes deosebit, prin faptul că sînt produşi normali de degradare ai acizilor nucleici, prezintă următorii trei derivaţi pirimidinici:


Uracil

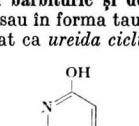

Timină

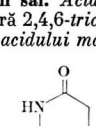

Citosină

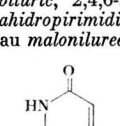
Uracilul (2,4-dihidroxipirimidina sau mai exact 2,4-diceto-tetrahidropirimidina; v. mai sus tautomeria uracilului) formează cristale incolore, cu p. t. 338°, solubile în apă. Structura uracilului şi a celorlalţi compuşi de mai sus a fost stabilită prin sinteze (v. p. 728). Sub acţiunea acidului azotic concentrat, uracilul trece în 5-*nitrouracil*, utilizat în diferite sinteze.

Citosina (2-hidroxi-4-aminopirimidina) se transformă sub acţiunea acidului azotos în uracil. O sinteză a citosinei a fost formulată mai sus.

Acidul barbituric şi derivaţii săi. *Acidul barbituric*, 2,4,6-*trihidroxipirimidina* (I) sau în forma tautomeră 2,4,6-*triceto-hexahidropirimidina* (II), poate fi considerat ca *ureida ciclică a acidului malonic* sau *malonilureea*.

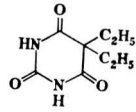

I


II


III

Acidul barbituric (obţinut de Baeyer, 1864, din aloxan) se prepară din ester malonic şi uree, în modul indicat mai sus. Acidul barbituric se dizolvă uşor în apă caldă, greu în apă rece. Încălzit la temperatură înaltă, se descompune fără a se topi. Prin hidroliză cu baze, acidul barbituric se desface în acid malonic, bioxid de carbon şi amoniac. Reacţia aceasta este o indicaţie pentru caracterul nearomatic al acestui compus. Grupa CH_2 din poziţia 5 (formula II) se bucură de o mare reactivitate, comparabilă cu aceea a grupei CH_2 din esterul malonic. Astfel, prin acţiunea acidului azotos, această grupă se nitrozează, obţinîndu-se *acidul* 5-*izonitrozobarbituric (acidul violuric)*.

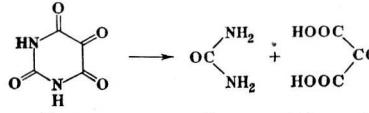
Acidul barbituric este un acid de 5—6 ori mai tare decît acidul acetic ($K_a = 10{,}5 \cdot 10^{-5}$). De asemenea acidul 5-etilbarbituric este un acid relativ tare ($K_a = 3{,}8 \cdot 10^{-5}$), în timp ce acidul 5,5-dietilbarbituric este un acid mult mai slab ($K_a = 3{,}7 \cdot 10^{-8}$). Rezultă din aceste date că aciditatea acidului barbituric este determinată de existența unui atom de hidrogen la atomul de carbon din poziția 5, în timp ce în acidul 5,5-dietilbarbituric (întocmai ca și în acidul parabanic) aciditatea depinde numai de grupele NH. Rezultă de aici că acidul barbituric are forma enolică III, acidul 5,5-dietilbarbituric neputînd deriva firește decît de la formula II.



Veronal

Acidul 5,5-*dietilbarbituric* sau *veronalul* (E. Fischer și von Mering, 1903), primul hipnotic barbituric utilizat, se obține prin condensarea esterului acidului dietilmalonic cu uree, în soluție etanolică de etoxid de sodiu. Pornind de la diferiți esteri malonici disubstituiți (cu grupe alchil sau cicloalchil) s-au preparat un număr mare de medicamente barbiturice, mult utilizate ca hipnotice și sedative. *Acidul* 5-*etil*-5-*fenilbarbituric* sau *luminalul*, de mare valoare terapeutică, conține un rest aromatic.

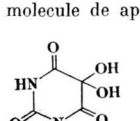
Aloxanul și compușii înrudiți. Compusul cel mai bogat în oxigen din această serie, *aloxanul (tetraceto-hexahidropirimidina)* (Liebig și Wöhler, 1838), se obține prin oxidarea acidului uric cu acid azotic, cu clor sau cu brom. Reacția aceasta este și astăzi cea mai comodă metodă de preparare. Structura aloxanului rezultă din reacția de hidroliză:



Aloxan Uree Acid mesoxalic

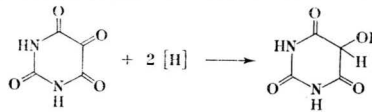
Aloxanul este deci ureida ciclică a acidului mesoxalic.

Aloxanul se dizolvă foarte ușor în apă și cristalizează din aceasta cu patru molecule de apă, dintre care trei se îndepărtează ușor la încălzire, și sînt probabil molecule de apă de cristalizare, iar a patra nu părăsește molecula decît în vid înalt, la 200°. Se admite că această moleculă de apă din urmă este legată chimic, la fel ca în acidul mesoxalic. În stare anhidră, aloxanul apare în formă de cristale galben-verzui (obținute prin sublimare; p. t. 256°). Acestea se combină repede cu apa, devenind incolore; la fel se adiționează și alcoolii.



Aloxanul este o substanță reactivă. Se reduce ușor și prin urmare este un agent oxidant; pune în libertate iod din iodura de potasiu și oxidează albul de indigo, dînd indigo.

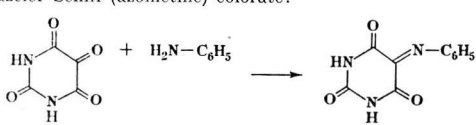
Prin reducere energică, aloxanul trece în *acidul dialuric:*



Acid dialuric

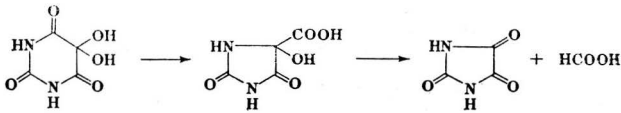
Prin reducere mai blîndă se obţine o combinaţie moleculară a acidului dialuric cu aloxanul, *aloxantina.*

Grupa carbonilică din poziţia 5 a aloxanului este deosebit de reactivă; ea dă naştere unei oxime şi reacţionează uşor cu aminele, formînd combinaţii de tipul bazelor Schiff (azometine) colorate:



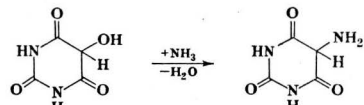
Această grupă carbonilică se condensează de asemenea cu cetone, cum este acetofenona, dînd produşi de tip aldolic.

La fierberea soluţiei apoase (şi chiar la conservare în stare cristalizată), aloxanul suferă o curioasă reacţie de oxido-reducere prin care se formează alloxantină, acid parabanic şi bioxid de carbon. În această reacţie se produce întîi o transpoziţie benzilică a aloxanului. Hidroxiacidul, numit *acid aloxanic,* care se formează astfel, elimină apoi acid formic trecînd în *acid parabanic.* Acidul formic reduce, în sfîrşit, o parte din aloxan la acid dialuric, care dă aloxantină (v. în continuare):



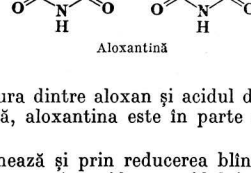
Aloxan Acid aloxanic Acid parabanic

Acidul dialuric, menţionat mai sus, este acidul 5-hidroxibarbituric sau ureida acidului tartronic. Grupa alcoolică a acestei combinaţii se bucură de o mare reactivitate; prin încălzire cu o soluţie de clorură de amoniu, se formează *uramilul:*



Acid dialur Uramil

Aloxantina este un produs de adiție cristalizat, greu solubil, al unei molecule de aloxan, cu o moleculă de acid dialuric. Modul de legare al celor două componente este poate acela al unui semiacetal:



Aloxantină

În orice caz, legătura dintre aloxan și acidul dialuric în aloxantină este slabă. În soluție apoasă, aloxantina este în parte disociată în componente, pînă la echilibru.

Aloxantina se formează și prin reducerea blîndă (de ex. cu sulfură de amoniu) a aloxanului, sau prin oxidarea acidului uric în anumite condiții. Apare în unele plante, de ex. în bob și în măzăriche.

Prin tratare cu amoniac aloxantina se transformă într-un compus roșu-purpuriu, numit *murexid*. Reacția servește pentru recunoașterea purinelor, care întîi se oxidează cu acid azotic diluat, pînă la aloxantină.

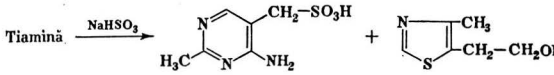
Tiamina sau aneurina (vitamina B_1) și cocarboxilaza. Așa-numitul *complex al vitaminelor B* cuprinde o grupă de substanțe de importanță esențială pentru viață: vitaminele B_1 și B_2, piridoxina, amida acidului nicotinic, acidul pantotenic, vitamina B_{12}, acidul folic, inozitolul și biotina. După cum s-a mai spus (p. 273), substanțele acestea nu sînt înrudite chimic; toate sînt solubile în apă și sînt componente ale unor coenzime (v. p. 771).

Cercetarea vitaminelor B își are originea în încercările de a combate o maladie răspîndită înainte în Asia orientală, numită beri-beri. Încă din anul 1882 Tokaki a observat că simptomele acestei maladii apar la pacienții a căror hrană exclusivă este orezul decorticat. Maladia se manifestă, între altele, prin tulburări nervoase (polinevrită), prin tulburări ale funcțiunii inimii și prin afecțiuni ale pielei. Simptome similare pot fi produse și experimental, la animale (găini, porumbei sau șoareci), prin hrănirea lor cu orez decorticat. La animalele tinere, supuse acestui regim, se observă și o încetare a creșterii. Îmbolnăvirea aceasta se vindecă printr-o substanță care se găsește, în foarte mici cantități, în învelișul arginiu al bobului de orez. Îmbolnăvirea este deci o avitaminoză, iar vitamina respectivă s-a numit vitamina B. Ea se găsește în legumele verzi, în drojdia de bere, în mușchii și în organele animalelor.

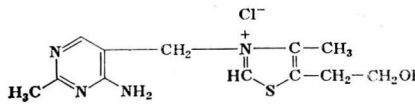
S-a descoperit mai tîrziu că vitamina B nu este o substanță unitară, ci un amestec de cel puțin două substanțe active: o vitamină antineuritică sau vitamina B_1 și o vitamină a creșterii, vitamina B_2. S-a stabilit în sfîrșit că acest amestec, numit curent „complexul vitaminei B", conține în realitate cel puțin opt vitamine.

Vitamina B_1, numită și *tiamină* sau *aneurină*, izolată cristalizată din tărîța orezului (Jansen, 1926) și din drojdie (Windaus), este mult răspîndită în concentrație mică în vegetale și în țesuturile animale.

Structura vitaminei B_1 a fost determinată prin tratare cu sulfit acid de sodiu, care rupe molecula într-un acid sulfonic al 2,5-dimetil-4-amino-pirimidinei și 4-metil-5-hidroxietil-tiazol:

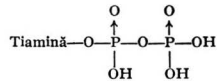


Sinteza tiaminei a fost realizată pe mai multe căi (independent de Williams, Andersag, Westphal și Grewe) și se efectuează astăzi industrial pe scară mare. Tiamina este o sare (cuaternară) de tiazoliu, cu formula:



Tiamină (Vitamină B_1)

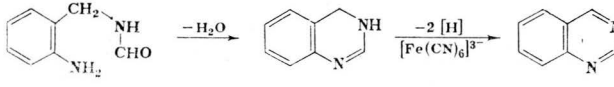
Tiamina servește organismului animal ca precursor al unei importante coenzime, *cocarboxilaza*. Aceasta a fost izolată în stare cristalizată din drojdia de bere; ea este esterul tiaminei, cu acid pirofosforic, la grupa de alcool primar (K. Lohmann, 1937):



Cocarboxilaza este coenzima reacției de decarboxilare a acidului piruvic, una din reacțiile intermediare ale fermentației alcoolice ce duce la acetaldehidă și bioxid de carbon. Enzima (proteina specifică a) reacției de decarboxilare a acidului piruvic, *carboxilaza*, se găsește de asemenea în drojdie (alături de ioni de magneziu, necesari reacției). Cocarboxilaza mai catalizează și transformarea dehidrogenantă a acidului piruvic în acid acetic și bioxid de carbon (v. p. 258). Pentru efectuarea acestei reacții, cocarboxilaza are nevoie de o altă enzimă, *oxidaza acidului piruvic*. Numele de cocarboxilază este deci impropriu; cocarboxilaza este de fapt o coenzimă a acidului piruvic în multe reacții ale sale; în fiecare din aceste reacții intervine însă o altă enzimă (proteină). Drojdia nu conține enzima numită oxidază piruvică, iar țesuturile animale nu conțin carboxilază; așa se explică faptul că degradarea hexozelor ia un curs diferit în drojdie și în celulele animalelor superioare. Organismele animale nu pot sintetiza tiamină (care este deci o vitamină pentru aceste organisme), dar pot transforma tiamina în pirofosfatul ei. Cînd lipsește vitamina B_1 din hrană se observă o creștere a concentrației acidului piruvic în țesuturi și apar simptomele avitaminozei B_1 (v. p. 273).

Grupa chinazolinei. *Benzopirimidina* sau *chinazolina* este izomeră cu cinolina, ftalazina și chinoxalina (v. acolo). Chinazolinele se obțin sintetic

prin mai multe metode, de exemplu din N-formil-*o*-nitro-benzilamină, respectiv din amina rezultată prin reducerea acesteia:

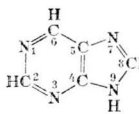


Dihidrochinazolină Chinazolină

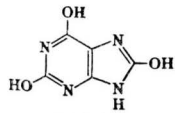
Chinazolina (p. t. 48°; p. f. 243°) este un compus incolor, stabil, cu caracter bazic, ce dă o sare cuaternară cu iodură de metil. Prin reducere cu sodiu și alcool trece în dihidrochinazolină, iar cu o soluție de acid cromic în acid acetic suferă oxidare la grupa CH vecină cu inelul benzenic, dînd 4-hidroxichinazolina (4-ceto-dihidrochinazolina).

4. GRUPA PURINEI

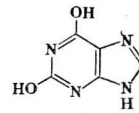
Grupa purinei cuprinde produși naturali de importanță fundamentală pentru fiziologia animală și vegetală. O amino-purină, *adenina*, și o hidroxi-amino-purină, *guanina*, sînt componente ale *acizilor nucleici*, compuși macromoleculari ce nu lipsesc din nici o celulă vie. Prin desaminarea și oxidarea biologică a adeninei și guaninei se formează trei hidroxi-purine: *acidul uric*, *xantina* și *hipoxantina*, de asemenea mult răspîndite în natură. De la adenină, în sfîrșit, derivă o grupă de compuși de cea mai mare importanță: *acidul adenosin-trifosforic*, *codehidrazele* și *diaforazele*.



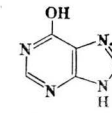
Purină



Acid uric



Xantină

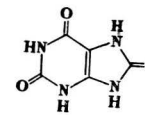


Hipoxantină

Acidul uric a fost descoperit de Scheele (1776), în pietre din vezica urinară și a fost cercetat, alături de alte purine, de Liebig și Wöhler (1837), de Baeyer (1863) și în sfîrșit de Emil Fischer (începînd din 1881). *Purina*, compusul de bază al întregii grupe, a fost preparată din acid uric, de E. Fischer (1899), dar se găsește și în natură.

Purina, după cum se vede din formula de mai sus, conține un sistem biciclic condensat, compus dintr-un inel pirimidinic și un inel imidazolic. Întocmai ca pirimidina și imidazolul, purina are caracter aromatic; acest caracter este însă mult atenuat în hidroxi-purine și în amino-purine, așa cum s-a arătat mai sus la hidroxi-pirimidine.

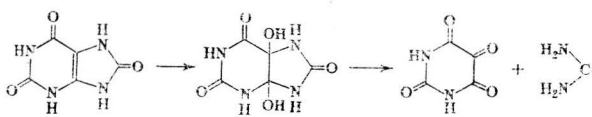
Tautomeria lactam-lactimică, discutată la pirimidine, se manifestă în mod similar și la purine. Spectrele în infraroșu și în ultraviolet ale hidroxipurinelor duc la concluzia că acestea au structura —CO—NH— (Brown și Mason, 1957). Dimpotrivă amino-purinele există în forme lactimice. Analiza cristalografică cu raze X a adeninei, printr-o metodă Fourier perfecționată care permite determinarea poziției atomilor de hidrogen, a arătat că acest compus are structură aromatică (cu grupe NH_2) ca în formula de la pagina 743 (W. Cochran, 1951). În cele ce urmează ne folosim, după convenienţă, fie de forma lactamică, fie de cea lactimică.



Acid uric (formulă lactamică)

Pe de altă parte, datorită tautomeriei azolilor, locul atomului de hidrogen rămîne nehotărît între pozițiile 7 și 9. (În mod arbitrar se atribuie, în această carte, atomului de hidrogen imidazolic poziția 9 și, în consecință, se scrie dubla legătură între pozițiile 7 și 8, prin analogie cu formulele nucleozidelor, v. mai departe.)

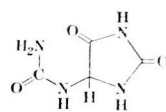
Degradarea oxidativă a acidului uric. La stabilirea structurii acidului uric au servit reacții de oxidare. În soluție acidă, cu acid azotic sau cu clorat de potasiu și acid clorhidric, se formează *aloxan:*



Acid uric — Produs intermediar ipotetic — Aloxan — Uree

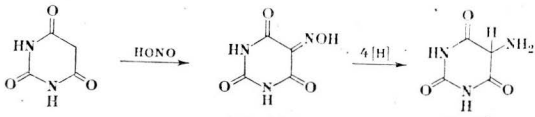
După cum se vede, la oxidarea în mediu acid se păstrează inelul pirimidinic și se rupe cel imidazolic. Intermediar se admite formarea unui glicol, a cărui moleculă se rupe apoi.

Prin oxidare cu permanganat, în mediu neutru sau alcalin, se obține *alantoina*, un derivat al hidantoinei, cu inel imidazolic. În aparență se deschide inelul pirimidinic și se conservă inelul imidazolic. Mecanismul de reacție este însă mai complicat.

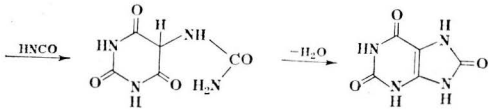


Alantoină

Sinteze. 1. O veche sinteză a acidului uric pornește de la acidul barbituric și trece prin următoarele stadii, ușor de înțeles:



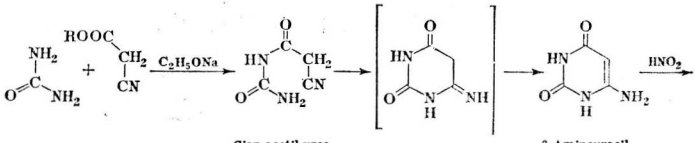
Acid barbituric — Acid violuric — Uramil



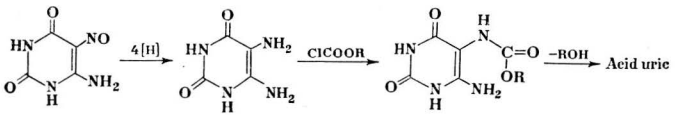
Acid pseudouric — Acid uric

Sinteza de mai sus a fost efectuată de Baeyer (1863), până la acidul pseudouric; închiderea ciclului imidazolic a fost realizată de E. Fischer (1895), prin topire cu acid oxalic sau încălzire cu acid clorhidric.

2. *Sinteza nucleului purinic după W. Traube* (1900). *Acidul uric.* Se condensează întîi uree cu esterul acidului cianacetic, în prezență de etoxid de sodiu; produsul obținut se ciclizează cu alcalii, se nitrozează și se reduce, obținîndu-se 5,6-*diaminouracil.* Pentru a obține acidul uric, diaminouracilul se condensează cu cloroformiat de etil (R = C_2H_5):



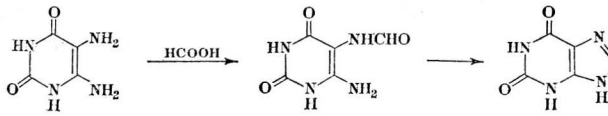
Cian-acetil-uree — 6-Aminouracil



5,6-Diaminouracil — Uretanul diaminouracilului

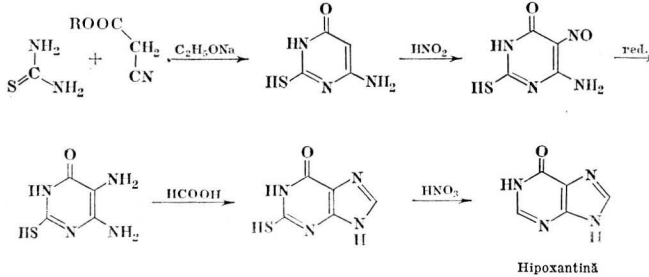
O serie de variante ale sintezei Traube duc la diferite purine.

3. *Xantina.* Condensînd 5,6-diaminouracil cu acid formic se obține un formil-derivat a cărui sare de sodiu trece prin încălzire în xantină:



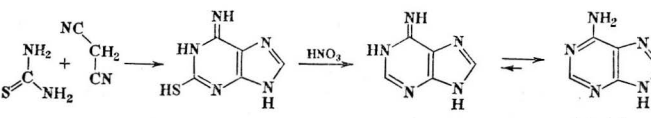
Xantină

4. *Hipoxantina.* Din tiouree cu ester cianacetic se obține întîi 2-tio-4-amino-6-hidroxipirimidina. Aceasta se transformă pe calea indicată mai jos într-o tio-hidroxipurină. Eliminarea oxidativă a grupei SH duce la hipoxantină:



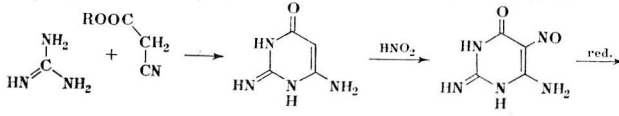
Hipoxantină

5. *Adenina* se obține înlocuind în sinteza de mai sus esterul cianacetic prin nitrilul malonic:

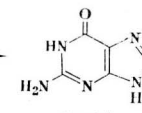


Adenină

6. *Guanina* se formează folosind în sinteza nr. 4 de mai sus, în loc de tiouree, guanidină:

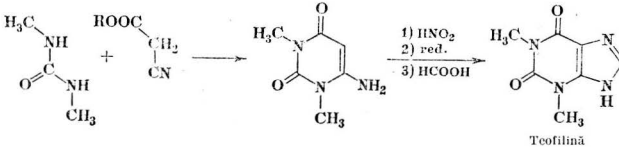


2,4,5-Triamino-6-hidroxipirimidină



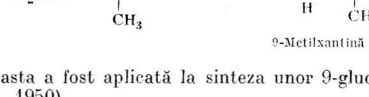
Guanină

7. *Metil-xantine.* Aplicată la metiluree, sinteza Traube duce la derivaţi alchilaţi ai xantinei, cum este de exemplu *teofilina:*



Teofilină

8. Spre deosebire de sintezele menţionate pînă acum, care pornesc de la un derivat pirimidinic căruia i se ataşează un inel imidazolic, următoarea sinteză foloseşte ca materie primă un derivat de imidazol şi anume o diamidă, care este supusă unei degradări Hofmann (v. şi p. 730) (Baxter, Spring, 1945):



9-Metilxantină

Metoda aceasta a fost aplicată la sinteza unor 9-glucozido-xantine (nucleozide) (Todd, 1950).

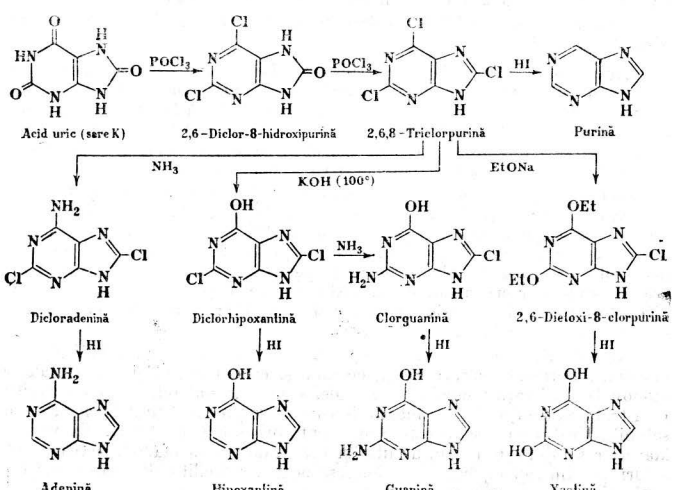
Transformări reciproce ale purinelor. 1. *Triclorpurina.* Prin tratarea uratului de potasiu cu oxiclorură de fosfor se obţine 8-hidroxi-2,6-diclorpurina. Prin încălzirea acestui compus cu un exces de oxiclorură de fosfor se obţine

2,6,8-*triclorpurina* (p. t. 188°). În acest compus, atomul de clor din poziția 6 este cel mai reactiv față de baze; după el urmează cel din poziția 2. Acești atomi de clor pot fi ușor înlocuiți pe rînd cu grupe OH, OC_2H_5, NH_2 etc. Atomul Cl din poziția 8 poate fi înlocuit cu OH numai în condiții energice (HCl conc.).

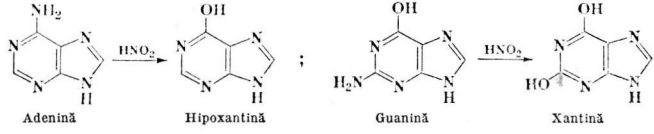
Astfel, prin tratarea triclorpurinei cu KOH la 100° se formează *diclorhipoxantina*; cu C_2H_5ONa se formează 2,6-*dietoxi*-8-*clorpurina*; cu NH_3 se formează *dicloradenina*; în sfîrșit, *diclorhipoxantina*, tratată cu amoniac, dă *clorguanina*. Acești patru compuși cloruraţi trec prin reducere cu HI în *hipoxantină*, *xantină*, *adenină* și *guanină*, după cum se vede din schema de mai jos (E. Fischer).

Prin reducerea triclorpurinei cu HI se obține 2,6-diiodpurina, care redusă mai departe cu zinc și apă trece în *purină*.

Transformările purinelor



2. Adenina și guanina se transformă prin desaminare cu acid azotos în hipoxantină, respectiv xantină:



Adenină Hipoxantină Guanină Xantină

Aceste reacții se pot realiza și enzimatic.

3. Xantina cuplează la grupa CH din poziția 8 cu clorură de benzendiazoniu, dînd un azo-derivat, care trece prin reducere în 8-aminoxantină. Acest compus dă cu acidul azotos o sare de diazoniu, prin a cărei hidroliză se obține acid uric (H. Fischer).

Reprezentanți mai importanți ai grupei purinelor. *Purina*, recunoscută de E. Fischer (1899) ca substanța de bază a grupei, a fost obținută sintetic de acest cercetător, din triclorpurină, în modul indicat în schema de mai sus. A fost găsită în natură abia în 1953, sub forma unei glicozide, *nebularina* (β-D-ribofuranozida 9-purinei) în ciuperca *Agaricus nebularis*.

Purina formează cristale incolore, p. t. 217°, solubile în apă, neutre, rezistente la oxidare.

Acidul uric, 2,6,8-trihidroxipurina (sau forma tautomeră lactamică), se găsește în mici cantități în sînge, de unde trece în urină și se depune în condiții patologice în pietrele din vezică. Excrementele păsărilor și ale șerpilor sînt bogate în acid uric (cele din urmă conțin pînă la 90%); de asemenea se găsește acid uric în guanoul din insulele Oceanelor sudice (5%). Aceste materiale servesc la izolarea preparativă a acidului uric.

Acidul uric se prezintă ca o pulbere cristalizată, incoloră și inodoră, stabilă față de agenții fizici și chimici. La încălzire, acidul uric nu se topește, dar se descompune la temperatură mai înaltă, fără a sublima (structură betainică, cu sarcini despărțite). Deși conține oxigen în molecula sa, este neașteptat de greu solubil în apă; în apă caldă se dizolvă ceva mai ușor, așa că poate fi recristalizat din aceasta. În alcool și eter este insolubil. Se dizolvă ușor în acid sulfuric concentrat și poate fi precipitat cu apă, neschimbat, din această soluție.

Acidul uric este un acid foarte slab; nu schimbă culoarea indicatorilor obișnuiți. Formează săruri (urați) cu unul și cu doi echivalenți ai metalelor monovalente. Uraţii secundari ai metalelor alcaline sînt relativ ușor solubili; prin tratarea soluției lor cu bioxid de carbon se precipită uraţii primari greu solubili. Uratul monosodic este componenta principală a pietrelor din vezică. Mai ușor solubil este uratul de litiu și uratul de piperazină. De aceea, unele săruri de litiu sau piperazină se folosesc pentru a facilita eliminarea, din organism, a acidului uric în exces.

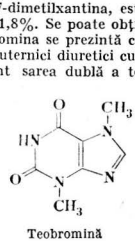
Prin metilare se pot înlocui toți patru atomii de hidrogen ai acidului uric cu grupe metil. Metilarea se poate efectua fie prin tratarea acidului uric cu diazometan, fie a uratului de plumb cu iodură de metil sau cu dimetilsulfat. În toți derivații metilați ai acidului uric, grupele metil sînt legate exclusiv de atomii de azot; prin hidroliza alcalină energică a tetrametilderivatului se obține numai metilamină.

Xantina, 2,6-dihidroxipurina, se găsește în mici cantități alături de acidul uric, în urină și în sînge. A fost descoperită în pietrele din vezică. Se întîlnește, tot în proporție mică, și în plante.

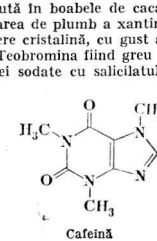
Xantina formează cristale incolore, cu o moleculă de apă. Ca și acidul uric, xantina formează, cu metalele alcaline, săruri greu solubile; ea dă însă naștere cu HCl conc. și unui clorhidrat, hidrolizat de către apă. Spre deosebire de acidul uric, xantina are deci și proprietăți bazice slabe.

Printre *derivații N-metilați ai xantinei* se numără cîțiva produși naturali, importanți prin acțiunea lor fiziologică.

Teobromina, 3,7-dimetilxantina, este conținută în boabele de cacao (*Theobroma cacao*), pînă în proporția de 1,8%. Se poate obține din sarea de plumb a xantinei, prin metilare cu iodură de metil. Teobromina se prezintă ca o pulbere cristalină, cu gust amar (p. t. 351°). Este unul dintre cei mai puternici diuretici cunoscuți. Teobromina fiind greu solubilă, se întrebuințează ca medicament sarea dublă a teobrominei sodate cu salicilatul de sodiu (diuretina).



Teobromină



Cafeină

Teofilina, 1,3-dimetilxantina (p. t. 268°), se găsește, alături de cafeină, în frunzele de ceai. Se prepară sintetic prin metoda Traube, pornindu-se de la dimetilureea simetrică, prin condensare cu ester cianacetic etc. Este, ca și teobromina, un diuretic puternic.

Cafeina, 1,3,7-trimetilxantina, se găsește în boabele de cafea (circa 1%), în frunzele de ceai (pînă la 5%, de unde și numele vechi de teină), în nucile de kola (3%) și în alte plante tropicale.

Cafeina se poate obține prin metilarea xantinei, a teobrominei sau a teofilinei, cu iodură de metil, în soluție apoasă-alcalină. Ea formează cristale cu o moleculă de apă, care se topesc, după deshidratare, la 236°, sublimînd.

Nemaiavînd nici un atom de hidrogen legat de azot, cafeina nu poate forma săruri cu metalele. Bazicitatea ei nu este însă mai mare decît a xantinei. Are proprietăți diuretice mai slabe decît ale dimetilxantinelor, în schimb este un excitant al sistemului nervos central și un stimulent al inimii, întrebuințat în medicină. Cafeina, necesară pentru acest scop, se extrage din ceai și din cafea. Se prepară și industrial, din acid uric.

Hipoxantina, 6-hidroxipurina, se întîlnește des în natură, atît în plante cît și în animale. Se obține, ca și xantina, prin hidroliza acizilor nucleici. Metoda cea mai comodă de preparare pornește de la triclorpurină, care se hidrolizează parțial și se reduce, după cum s-a arătat mai sus.

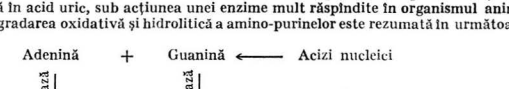
Hipoxantina este o pulbere cristalină, care la încălzire nu se topește, ci se descompune. Solubilitatea în apă, deși mică, întrece pe a xantinei și pe a acidului uric. Formează săruri atît cu metalele cît și cu acizii minerali. Aceste săruri nu se hidrolizează cu apa. (După cum se vede, solubilitatea în apă și bazicitatea cresc în ordinea următoare: acidul uric, xantina, hipoxantina, purina. Aciditatea scade, firește, în aceeași ordine.)

Adenina, 6-aminopurina, și *guanina*, 2-amino-6-hidroxipurina, sînt deosebit de interesante prin faptul că sînt componente ale acizilor nucleici și prin urmare apar în fiecare celulă vie. Adenina este apoi o componentă a unor nucleotide ce împlinesc în organismele vii importante funcțiuni de coenzime. Ambele aceste purine se găsesc și în stare liberă, dar totdeauna în concentrații mici, în cele mai variate materiale de proveniență atît vegetală cît și animală (în ceai, sfeclă de zahăr, hamei, drojdie de bere, bacterii, în organe cum sînt mușchii, placenta, ficatul, în urină etc.).

Adenina și guanina sînt compuși cristalizați; încălzite peste 300° se descompun fără a se topi, întocmai ca hidroxi-purinele. În apă sînt greu solubile; în hidroxizii alcalini, cu care formează săruri, se dizolvă însă ușor. Grupa NH_2 determină, pe de altă parte, și proprietăți slab bazice.

Metabolismul purinelor. Omul elimină zilnic 0,3—0,6 g de acid uric, provenit în parte din purinele conținute în hrană (acid uric exogen), în parte din degradarea normală a adeninei și a guaninei provenite din acizii nucleici, prin hidroliză (acid uric endogen).

Adenina și guanina suferă întîi o desaminare, sub influența unor enzime specifice (desaminaze), numite *adenază* și *guanază*, transformîndu-se în hipoxantină, respectiv în xantină. Acestea apar în cantități mici și în urină. Cea mai mare parte din hipoxantină și xantină este însă oxidată în acid uric, sub acțiunea unei enzime mult răspîndite în organismul animal, *xantin-oxidaza*. Degradarea oxidativă și hidrolitică a amino-purinelor este rezumată în următoarea schemă:



Această schemă nu este realizată în întregime decît în unele țesuturi animale, de exemplu în ficatul bovinelor. Dintre mamifere numai omul și maimuțele superioare (primatele) elimină acid uric, ca produs final al metabolismului purinelor, în modul schițat mai sus. Celelalte mamifere, unele insecte (dipterele) și gasteropodele oxidează mai departe acidul uric pînă la alantoină, cu ajutorul unei enzime *urico-oxidaza* (uricaza), care lipsește omului și maimuțelor. Peștii oxidează chiar alantoina la acidul alantoic, $H_2N-CO-NH-CH(COOH)NH-CO-NH_2$.

Toate animalele, firește și plantele, sintetizează adenina și guanina necesară construcției acizilor nucleici proprii. Aceste purine se degradează și se elimină apoi în modul indicat mai sus. Unele specii animale sintetizează însă acid uric în mari cantități, cu un alt scop, și anume ele transformă în acid uric, pentru a-l elimina sub această formă, tot amoniacul provenit din desaminarea normală a amino-acizilor lor. Din această categorie a animalelor, numite uricotelice, fac parte: păsările, unele reptile și insectele (cu excepția dipterelor). După cum se știe, o altă vastă categorie de animale, numite ureotelice (mamiferele și majoritatea nevertebratelor terestre) elimină azotul sub formă de uree, pe care o sintetizează printr-un mecanism special. Există în sfîrșit o a treia categorie, aceea a animalelor amonotelice, printre care se numără peștii și nevertebratele acvatice, care elimină azotul provenit din metabolismul proteinelor sub formă de amoniac; în condițiile de viață ale acestor animale, amoniacul (toxic) este imediat diluat de apa înconjurătoare.

5. ACIZI NUCLEICI. COENZIME NUCLEOTIDICE

Acizii nucleici sînt componente nelipsite ale tuturor celulelor vii, remarcabile pe de o parte prin aptitudinea lor de a se reproduce întocmai (de a se dupliea), pe de altă parte prin participarea lor la sinteza biologică a proteinelor. Datorită lor, diviziunea celulară duce la celule identice. Acizii nucleici sînt deci sediul caracterelor ereditare care asigură identitatea în timp a indivizilor și a speciilor.

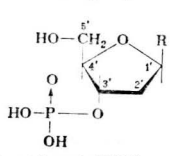
În general acizii nucleici sînt legați slab de proteine sub formă de nucleoproteide (p. 438). Se extrag din materialele biologice cu apă, cu soluții saline sau cu soluții de detergenți (care denaturează proteinele însoțitoare). În cursul operațiilor de izolare și purificare se produc ușor ruperi de molecule. S-au pus la punct tehnici de microdisecție ale celulelor, care permit o mai bună separare a acizilor nucleici. Greutățile moleculare se determină cu ultracentrifuge.

Acizii nucleici sînt compuși macromoleculari, rezultați prin împreunarea (policondensarea) unor unități mai simple numite *nucleotide* (sau *mononucleotide*). Acizii nucleici sînt deci niște *polinucleotide*. Nucleotidele, la rîndul lor, sînt compuse din: *a.* o bază purinică sau pirimidinică; *b.* o monozaharidă și anume o pentoză; *c.* un rest de acid fosforic, esterificat cu unul din hidroxilii pentozei.

Acizii nucleici pot fi transformați în nucleotide prin hidroliză blîndă cu amoniac diluat sau cu enzime numite *nucleaze*. Unele dintre acestea au fost izolate pure și structura lor a fost determinată (v. ribonucleaza, la „Proteine" și la „Enzime și reacții enzimatice"). Prin hidroliza acizilor nucleici sau a nucleotidelor, cu amoniac mai concentrat (sau a celor din urmă cu nucleotidaze), se îndepărtează restul de acid fosforic și se obțin *nucleozide*, compuse numai din baza purinică sau pirimidinică și pentoză (de ex. adenosină, guanosină, citidină, uridină etc.). Nucleotidele sînt deci acizi nucleozid-fosforici.

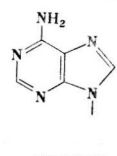
Sînt două tipuri de acizi nucleici, *acizii desoxiribonucleici* (DNA), care apar în nucleele celulelor și *acizii ribonucleici* (RNA), care se găsesc (mai ales) în plasma celulară.

Monozaharida din DNA este 2-desoxi-D-riboza, iar aceea din RNA este D-riboză (p. 246). În DNA se găsesc două baze purinice, adenina (A) și guanina (G), și două baze pirimidinice: citosina (C) și timina (T) (și uneori și 5-metilcitosină). În RNA se găsesc aceleași baze purinice ca în DNA, și de asemenea se găsește citosină. În locul timinei apare însă uracilul (U) (p. 733).

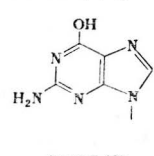


O desoxiribonucleotidă (de ex. acid adenosin-3'-fosforic, cînd R = un rest de adenină)

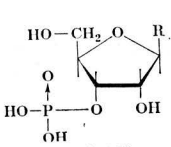
R = rest de:



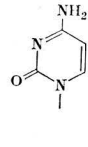
Adenină (A)



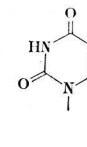
Guanină (G)



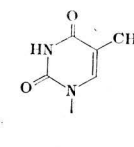
O ribonucleotidă



R = rest de: Citosină (C)



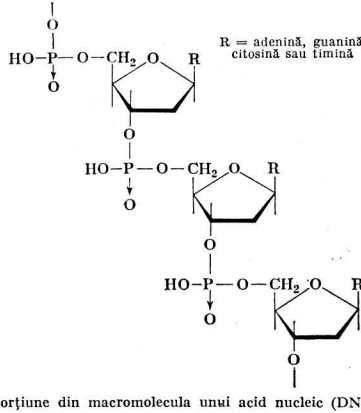
Uracil (U)



Timină (T)

Resturile de pentoze sînt conținute în nucleotide în formă furanozică (ceea ce s-a dovedit prin metoda metilării, ca la monozaharide; Levene, 1932). Bazele purinice și pirimidinice sînt legate prin unul din atomii lor de azot de carbonul din poziția 1′ al pentozei (legături β-glicozidice). Nucleotidele sînt deci N-glicozide, ceea ce s-a stabilit întîi prin spectrele în ultraviolet (Gulland, 1932) și s-a dovedit apoi prin sinteze (Todd, Baddiley, 1946).

În catena acizilor nucleici, mononucleotidele sînt unite între ele prin hidroxilii din pozițiile 3′ și 5′ ale pentozei, așa cum se arată în formula următoare (A. R. Todd, 1952). Există enzime care clivează acizii nucleici la legătura de la $C^{5'}$, dînd mononucleotide fosforilate la $C^{3'}$, cum sînt cele formulate mai sus; alte enzime dau naștere la nucleotide fosforilate la $C^{5'}$.



Porțiune din macromolecula unui acid nucleic (DNA)

Acizii desoxiribonucleici din mamifere au greutăți moleculare de $6-8\times10^6$; dintr-un bacteriofag a fost izolat un DNA cu gr. mol. 120×10^6, iar din bacteria *Escherichia coli* un altul cu gr. mol. 1000×10^6. Așadar macromole-

culele de DNA de diferite proveniențe conțin de la cîteva mii pînă la cîteva milioane de resturi de mononucleotide. Asemenea particule uriașe pot fi văzute sub formă de fire lungi, în fotografii luate cu microscopul electronic.

DNA poate fi obținut sub formă de fibre orientate. Spectrul de raze X al acestora prezintă o perioadă de identitate de 3,4 Å, ceea ce indică o structură în care resturile plane de purine și pirimidine (R în formula de mai sus) sînt situate perpendicular pe axa fibrei, suprapuse ca monedele într-un fișic; inelele de pentoză sînt în planuri paralele cu axa fibrei (Wilkins, 1957). Două asemenea catene sînt răsucite în forma unei duble elice, avînd o axă comună (Watson și Crick, 1953) (fig. 45). Ambele elice sînt de dreapta și au 10 resturi de nucleotide pe spiră, iar diametrul moleculei este 20 Å. O a treia elice proteinică este înfășurată probabil paralel cu celelalte două și are rolul să protejeze această construcție labilă.

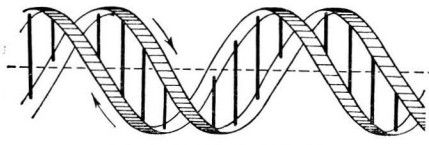


Fig. 45. Dublă elice de DNA.

În acest model de DNA, cele două elice sînt orientate cu resturile de pirimidină și purină spre interior, așa că fiecare rest de pirimidină stă în fața unui rest de purină și este legat de acesta prin legături de hidrogen (două între A și T, trei între G și C; fig. 46).

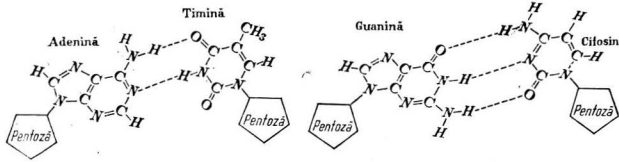


Fig. 46. Schemă indicînd legăturile de hidrogen dintre bazele pirimidinice și purinice din două catene paralele de acizi nucleici.

Unui rest de adenină (A) dintr-o elice îi corespunde în elicea paralelă unul de timină (T), iar unui rest de guanină (G) îi corespunde un rest de citosină (C). Cum perechile de resturi purinice și pirimidinice ce se pot lega între ele sînt limitate la două (A···T și G···C), unei anumite succesiuni a

resturilor purinice și pirimidinice dintr-o elice îi corespunde o succesiune exact determinată în cealaltă; cele două elice sînt complementare și au sens opus (fig. 47).

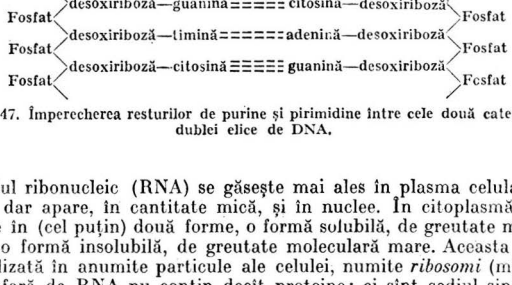


Fig. 47. Împerecherea resturilor de purine și pirimidine între cele două catene ale dublei elice de DNA.

Acidul ribonucleic (RNA) se găsește mai ales în plasma celulară (citoplasmă), dar apare, în cantitate mică, și în nuclee. În citoplasmă RNA se întîlnește în (cel puțin) două forme, o formă solubilă, de greutate moleculară mică, și o formă insolubilă, de greutate moleculară mare. Aceasta din urmă este localizată în anumite particule ale celulei, numite *ribosomi* (microsomi), care în afară de RNA nu conțin decît proteine; ei sînt sediul sintezei proteinelor.

S-a arătat mai sus că în compoziția RNA intră două pirimidine și două purine. Proporția dintre acestea (și firește și succesiunea lor în catenă) par să difere mult între diferitele țesuturi ale aceluiași animal, dar țesuturile similare ale unor animale diferite au o compoziție asemănătoare. RNA, în special formele ce compun virusurile și formele solubile din celulele animalelor superioare, sînt compuse din catene simple (nu din elice duble ca DNA). Conform rezultatelor unor cercetări, există o largă varietate de RNA în natură (v. mai departe). A fost stabilită succesiunea completă a unui RNA (RNA pentru transferul alaninei). Catena este construită din 77 de nucleotide, printre care unele diferite de cele obișnuite (de ex. a fost identificată o dihidrouridină) (Holley, 1965). De asemenea a fost stabilită succesiunea nucleotidelor din doi RNA de transfer pentru serină. Ambii se compun din 84 nucleotide, dintre care 13 sînt de un tip neobișnuit (și se deosebesc prin trei dintre nucleotidele lor) (Zachan, 1966).

«Despre gene și sinteza biologică a proteinelor. Atenția biologilor a fost atrasă de mult de faptul că celulele vii dau naștere prin diviziune la celule identice lor, posedînd proteine, în special enzime, identice cu acelea din celula mamă. În modul acesta este asigurată identitatea indivizilor în timp. Este de asemenea cunoscut că anumite caractere ale organismelor se transmit ereditar, ceea ce asigură perpetuarea speciei. Se mai știe că această continuitate a caracterelor indivizilor și ale speciei este legată de anumite componente ale nucleelor celulelor, cu forma de benzi alungite, care fixează deosebit de ușor coloranții organici (ceea ce a ajutat la descoperirea lor prin observații microscopice); din cauza aceasta au fost numite *cromosomi* (v. și p. 438). S-a putut stabili, în sfîrșit, că anumite caractere ereditare sînt localizate în anumite segmente

bine delimitate ale cromosomilor, care au fost numite *gene*. Constatarea că materialul genetic (cromosomii, deci implicit și genele) este constituit din acizi desoxiribonucleici (DNA) și progresele făcute în cunoașterea structurii acestor compuși au condus la o înțelegere mai bună (deși încă departe de a fi completă) a fenomenului eredității. Aici trebuie să ne mărginim la o foarte sumară descriere.

Genele îndeplinesc o dublă funcțiune. Pe de o parte, ele se reproduc dînd naștere unor copii identice lor (duplicare), care apar în noile celule formate; pe de altă parte, ele joacă un rol în sinteza biologică a proteinelor, fiecare genă determinînd formarea unei anumite proteine, cu structură și activitate biologică specifică. S-a dedus de aici că genele, sau mai corect acizii desoxiribonucleici (DNA) cu care acestea au fost identificate, sînt sediul unor informații genetice, pe care le transmit fie noului acid desoxiribonucleic căruia îi dau naștere (conservarea informației), fie acizilor RNA implicați în sinteza proteinelor specifice fiecărui țesut (utilizarea informației). Un cromosom constă dintr-o dublă elice de DNA, lungă de 700—900 μ.

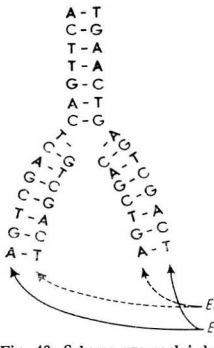


Fig. 48. Schema procesului de duplicare a unei elice duble de DNA. (Literele reprezintă cele patru purine și pirimidine din DNA.) Lungimea catenei poate atinge 50 Å.

Potrivit teoriei Watson-Crick schițată mai sus, informația conținută într-o elice dublă de DNA constă în succesiunea exact determinată a perechilor de pirimidine-purine. Informația genetică este deci scrisă într-un alfabet de patru litere (A—T, T—A, G—C și C—G). Duplicarea unui DNA se produce astfel încît cele două elice care îl compun se despart și fiecare din ele funcționează ca un tipar sau o matrice pentru o nouă elice de DNA. Cele două duble elice de DNA care iau naștere sînt compuse fiecare dintr-o elice veche și una nouă. În figura 48 se arată cum elicea dublă inițială se desface (sub acțiunea unei enzime), începînd de jos, și cum fiecare ramură fixează succesiv acea mononucleotidă din soluție care corespunde purinei sau pirimidinei de la punctul de ramificare.

Concepția aceasta despre diviziunea DNA a fost verificată folosind bacterii al căror DNA a fost marcat complet și uniform cu ^{15}N (prin adăugare de purine și pirimidine marcate în cultura inițială a bacteriei; acestea sînt folosite de bacterie ca precursori; după mai multe generații marcarea este completă). Dacă se crește apoi o astfel de bacterie într-un mediu conținînd numai ^{14}N, un timp suficient pentru ca DNA total să se dubleze, s-a găsit că fiecare elice dublă de DNA nou format este compusă dintr-o catenă marcată cu ^{15}N și o catenă nouă conținînd numai ^{14}N (Meselson și Stahl, 1958) (fig. 49).

A fost realizată o sinteză *in vitro* a unui DNA cu ajutorul unei enzime (o polinucleotid-fosforilază) izolată din *Escherichia coli* (Kornberg, 1957). Drept materie primă servește un amestec al celor patru acizi nucleozid-5′-trifosforici (conținînd cele patru baze purinice și pirimidinice

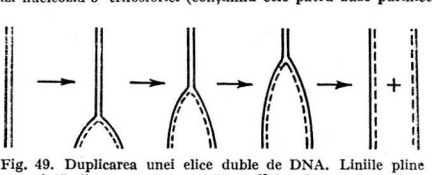


Fig. 49. Duplicarea unei elice duble de DNA. Liniile pline reprezintă elicea mamă, marcată cu ^{15}N, cele punctate elicea nouă, conținînd numai ^{14}N.

naturale); se elimină pirofosfat. Pentru ca sinteza să aibă loc trebuie să fie prezentă o cantitate mică de DNA natural, care servește ca *tipar* pentru molecule noi similare. Sinteza nu are loc decît dacă sînt prezente toate cele patru baze necesare pentru construcția DNA respectiv și încetează atunci cînd una din baze este consumată. Figura 50 redă schematic sinteza unui RNA după un tipar de DNA.

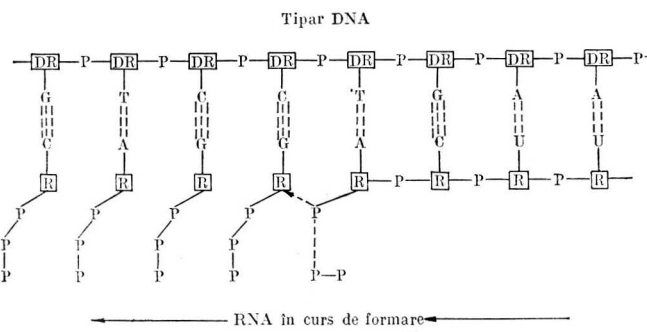


Fig. 50. Reprezentarea schematică a unei sinteze de RNA după un tipar de DNA (DR = = desoxiriboză; R = riboză; P = rest de acid fosforic). Acizii nucleozid-5′-trifosforici se fixează prin două sau trei legături de hidrogen, de baza purinică sau pirimidinică corespunzătoare. Se stabilesc apoi legăturile dintre R și P, folosindu-se energia înmagazinată în restul de trifosfat.

Genele din cromosomii nucleari conțin, după cum s-a mai spus, informația genetică sau *codul genetic* care determină *sinteza proteinelor*. Aceste sinteze au loc în ribosomii localizați în afara nucleelor, în plasma celulară, și constituiți, după cum s-a mai spus, din acizi ribonucleici, numiți *r*-RNA, și proteine specifice. Informația este transmisă de la gene (DNA) la ribosomi, prin RNA solubil, de greutate moleculară mică, așa-numitul RNA-*mesager* (Monod și Jacob, 1961). Sinteza acestui *m*-RNA are loc într-un mod similar duplicării; dubla elice de DNA se desface parțial și una din catenele sale servește ca tipar. În catena de RNA care ia naștere, desoxiriboza este înlocuită cu riboză, iar în dreptul adeninei din DNA apare, în loc de timină, uracil (de ex. succesiunea TGAACT din DNA devine ACUUGA în RNA). Sinteza este catalizată de enzima RNA-polimeraza. Un al treilea tip de RNA implicat în sinteza proteinelor este RNA *de transfer* (*t*-RNA), care transportă amino-acidul spre ribosomi, unde are loc sinteza proteinei. Pentru fiecare amino-acid, RNA este specific. Ordinea în care *t*-RNA aduce și eliberează amino-acidul este hotărîtă de *m*-RNA.

Proteinele sînt compuse însă, în marea lor majoritate, din 20 de amino-acizi, așezați într-o succesiune bine determinată în catena polipeptidică. Se pune întrebarea: cum este determinat locul fiecăruia din cei 20 amino-acizi în catenă, pe baza unui cod genetic scris cu un alfabet de numai patru litere?

Cercetarea amănunțită a acestor probleme a dus la concluzia că încorporarea unui anumit amino-acid într-o catenă polipeptidică este determinată de o succesiune definită de trei baze pirimidino-purinice în catena de RNA-mesager. Cum sînt posibile 64 de combinații diferite ale celor patru baze

luate cîte trei (cuvintele codului; codoni) şi numai 20 de amino-acizi, trebuie să admitem că unui anumit amino-acid îi corespund mai mulţi codoni. De exemplu pentru alanină corespund următoarele succesiuni de baze: GCU, GCC, GCA, şi GCG. Deci codul genetic înscris în DNA este „transcris" în catena de RNA-mesager şi este „tradus" apoi într-o succesiune specifică de amino-acizi care constituie catena proteinei.

Tabela 30 arată codonii corespunzători diferiţilor amino-acizi.

Tabela 30

Codul genetic în sinteza proteinelor

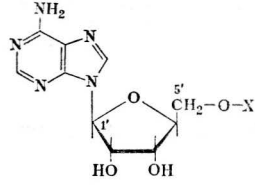
Poziţia întîia	Baza pirimidinică sau purinică din: Poziţia a doua				Poziţia a treia
	U	C	A	G	
U	Fen	Ser	Tir	Cis	U
	Fen	Ser	Tir	Cis	C
	Leu	Ser	(Oprire)	Trip	A
	Leu	Ser	(Oprire)	Trip	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Glu-NH_2	Arg	A
	Leu	Pro	Glu-NH_2	Arg	G
A	Ileu	Tre	Asp-NH_2	Ser	U
	Ileu	Tre	Asp-NH_2	Ser	C
	Ileu?	Tre	Lis	Arg	A
	Met[1]	Tre	Lis	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gli	U
	Val	Ala	Asp	Gli	C
	Val	Ala	Glu	Gli	A
	Val	Ala	Glu	Gli	G

[1] Numai la începutul catenei.

Mono- şi dinucleotide cu funcţiune de coenzime. În organismele vii se găsesc nucleotide libere care îndeplinesc importante funcţiuni catalitice. Printre acestea se numără coenzimele reacţiilor de transfer de resturi de fosfat, de transfer de acetil, de transfer de hidrogen şi altele.

Acizii adenosin-5'-mono-, di- şi trifosforici. Din extractul de muşchi a fost izolat (G. Embden, 1927) un acid adenosin-fosforic, izomer cu acidul

adenosin-3′-fosforic obținut din acizi nucleici prin hidroliză. Acest *acid adenilic din mușchi*, izolat mai tîrziu din cele mai variate materiale animale și vegetale, este *acidul adenosin-5′-fosforic* (v. în formula de mai jos).



Adenosină (adenil-1′-D-riboză): X = H

Acid adenosin-5′-fosforic (acid adenilic): X = —P(=O)(OH)—OH

Acid adenosin-5′-difosforic: X = —P(=O)(OH)—O—P(=O)(OH)—OH

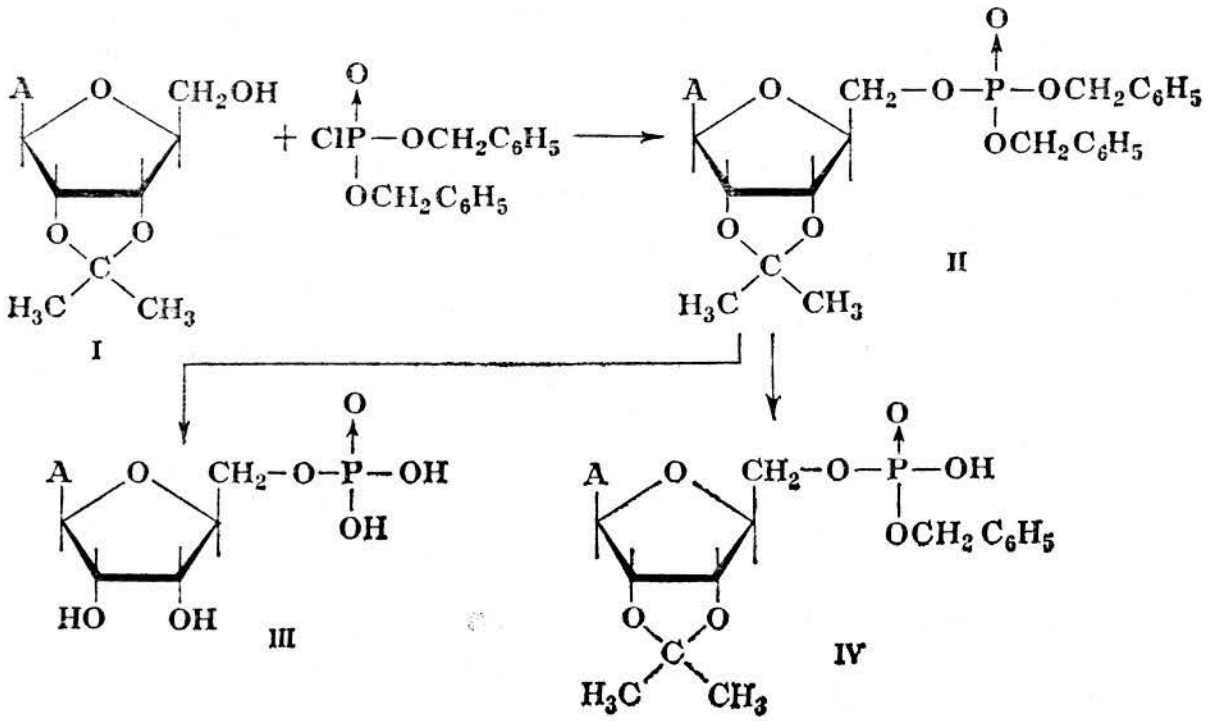
Acid adenosin-5′-trifosforic: X = —P(=O)(OH)—O—P(=O)(OH)—O—P(=O)(OH)—OH

Acidul adenosin-5′-fosforic nu se găsește ca atare în mușchi, ci este un produs artificial ce se formează din acidul adenosin-trifosforic, în cursul procesului de izolare.

Acidul adenosin-trifosforic (ATP) a fost izolat de asemenea din extractul de mușchi (Lohmann, 1929). Prin hidroliză cu alcalii diluate, acidul adenosin-trifosforic trece în acidul adenosin-5′-fosforic și în pirofosfat anorganic; prin hidroliză cu acid diluat, el dă adenină, acid D-ribozo-5-fosforic și doi moli de acid ortofosforic. Rezultă de aici și din alte observații că cele trei resturi de acid fosforic sînt legate între ele sub formă de acid trifosforic, iar acesta este esterificat cu grupa OH primară din poziția 5 a restului de D-riboză (legătură β-glicozidică), așa cum se formulează mai jos.

Structura acizilor adenosin-fosforici a fost confirmată prin sinteze (Baddiley și Todd, 1947). A fost sintetizat întîi acidul adenosin-5′-fosforic (III), prin condensarea 2′,3′-izopropiliden-adenosinei (I) cu clorofosfonat de di-

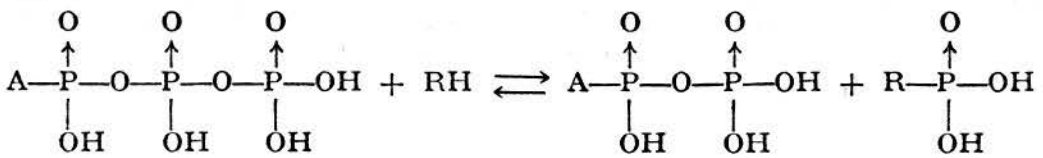
benzil; îndepărtarea resturilor de benzil a fost efectuată prin hidrogenoliză, iar a restului de izopropil prin hidroliză blîndă (A = restul de adenină):



Prin hidroliza foarte blîndă a intermediarului II s-a obţinut esterul monobenzilic IV care, condensat cu clorofosfonat de dibenzil, a dat naştere unui ester difosfo-tribenzilic, din care prin hidrogenoliză şi hidroliză s-a obţinut acidul adenosin-difosforic. Prin repetarea acestor operaţii s-a putut obţine şi acidul adenosin-trifosforic.

Funcţiunea fiziologică a acidului adenosin-trifosforic este aceea a unei coenzime în reacţii de transfer ale resturilor de acid fosforic, o *cofosforilază*. Reacţiile acestea enzimatice sînt în acelaşi timp însoţite de un transfer de energie şi de aceea sînt de cea mai mare importanţă biologică.

Reacţia de transfer al restului de acid fosforic are loc după următoarea schemă (A = rest de adenosină):



Acid adenosin-trifosforic (ATP) — Acceptor pentru restul de fosfat — Acid adenosin-difosforic (ADP) — Produs fosforilat

Un exemplu al unei asemenea reacţii este formarea 6-fosfatului de glucoză din glucoză, un altul este formarea fosfocreatinei din creatină; multe alte substanţe sînt fosforilate în organismele vii în acelaşi mod. Enzimele care catalizează aceste reacţii şi care sînt specifice pentru fiecare acceptor se numesc *fosfokinaze* (după cea dintîi enzimă de acest tip cunoscută, hexokinaza; v. p. 252).

După cum s-a arătat în alt loc (p. 254), acidul adenosin-trifosforic conţine două legături bogate în energie. Energia uneia dintre ele se transferă împreună cu PO_3H_2 în noua moleculă fosforilată ce ia naştere, care devine astfel bogată în energie şi capabilă de reacţii sintetice endoergice noi. S-a arătat de asemenea mecanismul prin care se resintetizează necontenit ATP

din ADP, prin folosirea entalpiei libere degajată în unele reacții catabolice anaerobe și aerobe și în unele reacții secundare ale fotosintezei (p. 264). Rolul biologic esențial al acidului adenosin-trifosforic constă deci în a înmagazina, sub formă de legături bogate în energie ale resturilor de fosfat, entalpia liberă a unor reacții (energie care altfel s-ar risipi sub formă de căldură) și care devine astfel disponibilă pentru sinteze endoergice ale organismului. În toate aceste reacții intervin enzime specifice.

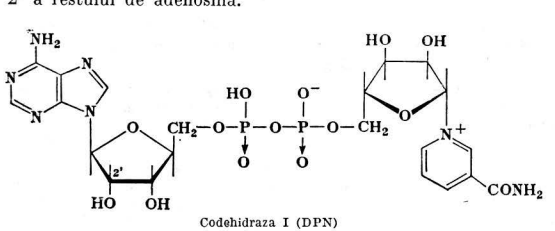
Entalpia liberă înmagazinată în acidul adenosin-trifosforic nu servește însă numai pentru sinteze chimice, ci ea mai poate fi transformată în energie mecanică în mușchi, în energie electrică în organele electrice specializate ale anumitor pești (*Gymnotus, Raia* și alții) sau în energie luminoasă în organul luminofor al licuricului și al altor insecte.

În timpul contracției musculare, acidul adenosin-trifosforic, conținut în mușchi, se desface în acid adenosin-difosforic și fosfat anorganic. Enzima care catalizează această reacție (adenosin-trifosfataza din mușchi) este însăși *miosina* (p. 430), una din componentele cu proprietăți contractile a mușchiului (Engelhard, 1939). Mușchiul este deci un „transformator" al energiei chimice, conținută în legăturile resturilor de fosfat din ATP, în energie mecanică.

În perioada de repaus al mușchiului se regenerează ATP, din ADP și fosfat anorganic, folosindu-se pentru aceasta energia glicolizei. Cum mușchiul nu conține decît cantități relativ mici de ATP și regenerarea sa este o reacție relativ lentă, mușchiul ar ajunge la epuizare după un număr mic de contracții, dacă nu ar dispune de un acumulator de energie. Un asemenea acumulator este *fosfocreatina*, care se formează din creatină și ATP, printr-o reacție reversibilă. În momentul cînd, în urma unui travaliu muscular, crește concentrația de ADP, acesta se retransformă în ATP, pe socoteala resturilor de acid fosforic cedate de fosfocreatină (Lohmann).

Piridin-nucleotide (DPN și TPN). S-a arătat în alt loc modul în care extractul de drojdie, care conține enzimele fermentației alcoolice, a fost separat într-o soluție conținînd enzimele propriu-zise (proteinele) și altă soluție conținînd coenzimele (p. 251). Din această soluție din urmă a fost izolat un compus numit *codehidraza I* (uneori și codehidrogenaza I) (Euler și Myrbäck, 1933). O substanță mult asemănătoare, în ce privește structura și activitatea biologică, a fost izolată din globulele roșii ale sîngelui, dar ea apare în concentrații foarte mici și în multe alte materiale biologice. Aceasta a fost numită *codehidraza II* (Warburg, 1935).

Codehidraza I dă prin hidroliză: adenină (1 mol), nicotinamidă (1 mol), D-riboză (2 moli) și acid fosforic (2 moli); codehidraza II are aceeași compoziție, cu diferența că dă naștere la trei moli de acid fosforic. Codehidraza I este deci o difosfopiridin-dinucleotidă (simbol DPN; numită și nicotinamid-adenin-dinucleotidă, simbol NAD). Codehidraza II este o trifosfopiridin-dinucleotidă (TPN; sau nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat, simbol NADP). Cel de-al treilea rest de fosfat din codehidraza II este legat de grupa OH din poziția 2′ a restului de adenosină.

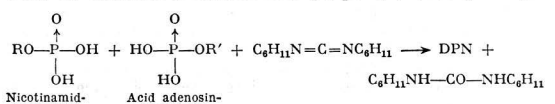


Codehidraza I (DPN)

Codehidraza I a fost sintetizată prin combinarea enzimatică a mononucleotidei nicotinamidei cu acid adenosin-trifosforic (Kornberg, 1950):

Mononucleotida nicotinamidei + ATP $\rightleftarrows$ DPN + pirofosfat anorganic

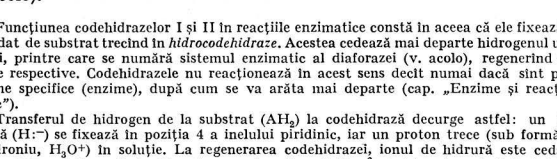
Sinteza chimică a difosfopiridin-dinucleotidei a fost realizată prin condensarea nucleotidei nicotinamidei cu acid adenosin-5'-fosforic, în prezenţa unui exces de diciclohexil-carbodiimidă (v. p. 401) (Todd, 1957):



Toate componentele codehidrazelor pot fi sintetizate de organismul animal afară de una, amida acidului nicotinic, pe care unele animale (om, ciine, porc) nu o pot produce. Amida acidului nicotinic trebuie deci introdusă în organism o dată cu hrana şi este pentru aceste animale o vitamină. Întîlnim aici aceeaşi relaţie între o vitamină şi o coenzimă ca la cocarboxilază (v. acolo).

Funcţiunea codehidrazelor I şi II în reacţiile enzimatice constă în aceea că ele fixează hidrogen cedat de substrat trecînd în *hidrocodehidraze*. Acestea cedează mai departe hidrogenul unor acceptori, printre care se numără sistemul enzimatic al diaforazei (v. acolo), regenerînd codehidrazele respective. Codehidrazele nu reacţionează în acest sens decît numai dacă sînt prezente proteine specifice (enzime), după cum se va arăta mai departe (cap. „Enzime şi reacţii enzimatice").

Transferul de hidrogen de la substrat (AH_2) la codehidrază decurge astfel: un ion de hidrură ($H:^-$) se fixează în poziţia 4 a inelului piridinic, iar un proton trece (sub formă de ion de hidroniu, H_3O^+) în soluţie. La regenerarea codehidrazei, ionul de hidrură este cedat unui alt acceptor, care fixează simultan şi un proton din soluţie. În total se transferă deci doi atomi de hidrogen.



Codehidrază (DPN sau TPN) — Hidrocodehidrază (DPNH sau TPNH)

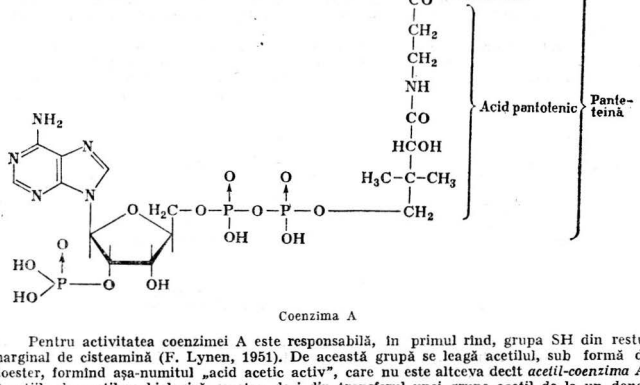
Spectrul de absorbţie în ultraviolet a codehidrazelor prezintă o bandă intensă la 260 mμ; în spectrul hidrocodehidrazelor, această bandă este atenuată, dar în schimb apare o bandă nouă, de intensitate mai mică, la 340 mμ.

Coenzima A. Acidul acetic serveşte organismelor vii ca materie primă pentru sinteza grăsimilor, fosfatidelor, proteinelor, colorantului sîngelui, colesterolului, acizilor biliari şi a diferiţilor compuşi acetilaţi izolaţi din ani-

male. S-a dovedit participarea acidului acetic în asemenea sinteze prin hrănirea unor animale de experiență cu acetat marcat cu deuteriu, cu ^{13}C sau cu ^{14}C și urmărirea atomilor marcați în compușii respectivi izolați din animale. Din anumite observații s-a dedus că, înainte de a servi în sinteze, ionii de acetat sînt transformați într-un intermediar reactiv, care a fost numit la început, în necunoștința structurii sale, „acid acetic activ".

Pentru detoxicarea anumitor substanțe străine, cum sînt anilina și sulfanilamida, acestea sînt acetilate în organism înainte de a fi eliminate. Se știa mai de mult că aceste reacții de acetilare au loc în ficat. Din ficatul de porumbel au fost izolate prima oară o enzimă a acetilării și o coenzimă (Lipmann, 1945). *Coenzima acetilării* sau *coenzima A* s-a dovedit de răspîndire universală și necesară celor mai variate procese biologice în care intervine ionul acetat (v. p. 258).

Molecula coenzimei A cuprinde molecula unei vitamine, *acidul pantotenic*, sau mai exact a *panteteinei* (v. p. 388), compusul cu caracter amidic al acidului pantotenic cu β-mercapto-etilamina. Organismul mamiferelor nu sintetizează acid pantotenic. Tulburările provocate de lipsa acidului pantotenic din hrana mamiferelor superioare se datoresc încetării producției de coenzimă A. În coenzima A, panteteina este legată de adenosină, prin intermediul unui rest de acid pirofosforic. Un al treilea rest de acid fosforic este legat de restul de riboză, așa cum se arată în formula de mai jos.



Coenzima A

Pentru activitatea coenzimei A este responsabilă, în primul rînd, grupa SH din restul marginal de cisteamină (F. Lynen, 1951). De această grupă se leagă acetilul, sub formă de tioester, formînd așa-numitul „acid acetic activ", care nu este altceva decît *acetil-coenzima A*. Reacțiile de acetilare biologică constau deci din transferul unei grupe acetil de la un donor la un acceptor, prin intermediul coenzimei A (formulată prescurtat CoA—SH):

$$\text{Donor de } CH_3CO + \text{CoA—SH} \longrightarrow \text{CoA—S—}COCH_3$$

$$\text{CoA—S—}COCH_3 + \text{Acceptor} \longrightarrow \text{CoA—SH} + \text{Acceptor—}COCH_3$$

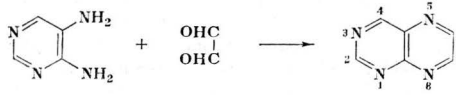
Drept donor de acetil pot servi ionii de acetat, așa cum s-a mai spus, formarea acetil-coenzimei A din aceștia ionii necesitînd intervenția acidului adenosin-trifosforic. Sursa cea mai importantă este însă acidul piruvic provenit din glicoliză. Acesta se transformă în acetil-coenzimă A printr-o reacție complexă, la care participă codehidraza I, cocarboxilaza și enzimele (proteinele specifice) corespunzătoare. Important este faptul că legătura dintre acetil și restul de coenzimă A este o legătură bogată în energie (circa 8 200 cal/mol). Atunci cînd grupa acetil este transferată de la acetil-coenzima A la un acceptor pentru acetil, această energie nu se pierde, reacția aceasta fiind cuplată cu formarea unei molecule de ATP din ADP și fosfat anorganic, după cum s-a arătat în alt loc (p. 258 — 259).

Coenzima A mai îndeplinește și alte funcțiuni biologice decît cele schițate mai sus: ea nu activează numai grupa acetil ci și alte grupe acil (de ex. grupa succinil, la decarboxilarea oxidativă a acidului α-cetoglutaric în cursul ciclului acidului citric, precum și acili superiori în cursul metabolismului grăsimilor, vol. I). Important și neașteptat este faptul că în acetil-coenzima A este activată și grupa CH_3 a acetilului, care devine prin aceasta reactivă în reacții de condensare neobișnuite (cum este, de ex., formarea acidului citric; p. 260).

6. PTERIDINE. ALOXAZINE. FLAVINE

Asemănătoare purinelor, deși mai puțin răspîndite în natură, sînt *pterinele*, al căror compus de bază, *pteridina*, conține un nucleu biciclic alcătuit dintr-un inel pirimidinic condensat cu un inel pirazinic.

Pteridina a fost obținută prin sinteză din 4,5-diaminopirimidină și glioxal (A. Albert, 1948):



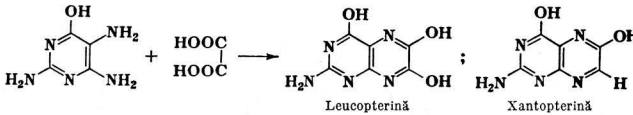
Pteridină

Pteridina este o substanță solidă, galbenă, cu p. t. 139,5°, volatilă dar inodoră, foarte ușor solubilă în apă, greu în eter.

Hidroxi- și amino-pteridinele au, întocmai ca analogii lor din grupa purinelor, puncte de topire ridicate (peste 350°, cu descompunere) și sînt greu solubile, ceea ce dovedește prezența unor legături de hidrogen puternice între molecule. Hidroxi- și amino-pteridinele prezintă tautomerie lactam-lactimică de același tip cu aceea întîlnită la pirimidinele monociclice și la purine. În cele ce urmează vom utiliza numai formule lactimice.

Se cunosc, încă din 1895, doi derivați ai pteridinei, izolați din solzii de pe aripile fluturilor: *leucopterina* fluturelui alb obișnuit (albiliță, *Pieris brassicae)* și *xantopterina*, galbenă, a fluturelui galben *(Gonopterix rhamni)*, izolată și din benzile galbene ale viespilor. Structura acestor compuși a fost studiată de H. Wieland și stabilită prin degradare și sinteză de Purrmann (1940).

O sinteză a leucopterinei pornește de la 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidină (un compus accesibil printr-o variantă a metodei Traube; p. 740):

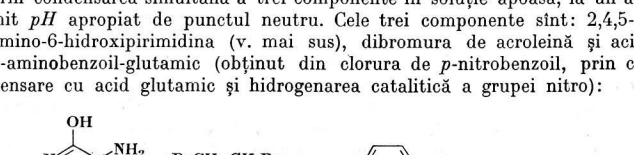


Ichtiopterina și *fluorescianina* sînt două substanțe albe, cu fluorescență albastră, cu structura unor derivați relativ simpli ai pteridinei, izolați din solzii peștilor din genul crapului *(Cyprinus)*.

Acidul pteroilglutamic. Frunzele de spanac și diferite organe ale mamiferelor, în special ficatul, conțin o substanță care stimulează creșterea anumitor bacterii *(Streptococcus faecalis*; *Lactobacillus casei)* și este necesară producerii globulelor roșii (hematopoesis) la animalele superioare; lipsa ei provoacă anemie la animale experimentale. Compusul acesta a fost numit *acid folic* (Snell, 1939—1944). Structura acidului folic a fost stabilită prin degradare și sinteză (Angier și colab., 1946).

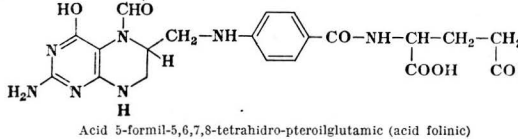
Molecula acidului folic se compune din trei părți distincte: un nucleu de pteridină, un rest de acid *p*-aminobenzoic și un rest de acid glutamic. Se numește *acid pteroic*, fragmentul compus din nucleul pteridinic și acidul *p*-aminobenzoic (2-amino-6-[*p*-carboxi-anilinometil]-4-hidroxipteridina).

O sinteză a acidului folic, numit și acid pteroilglutamic, a fost efectuată prin condensarea simultană a trei componente în soluție apoasă, la un anumit *pH* apropiat de punctul neutru. Cele trei componente sînt: 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina (v. mai sus), dibromura de acroleină și acidul *p*-aminobenzoil-glutamic (obținut din clorura de *p*-nitrobenzoil, prin condensare cu acid glutamic și hidrogenarea catalitică a grupei nitro):



Acid pteroilglutamic (acid folic)

Acidul folinic. Bacteria *Leuconostoc citrovorum* are nevoie, pentru a creşte pe un mediu sintetic, de un compus diferit de acidul pteroilglutamic, dar care se găseşte, ca şi acesta, în extractul de ficat. Acest factor de creştere a fost numit „factorul citrovorum" sau *acid folinic*. S-a găsit mai tîrziu că bacteria *L. citrovorum* creşte normal dacă în locul extractului de ficat se adaugă în mediul de cultură substanţa care se formează din acidul formilpteroilglutamic (cu grupa formil legată de grupa NH a acidului *p*-aminobenzoic), în urma hidrogenării în prezenţa platinei, urmată de încălzire în autoclavă. S-a stabilit că în această încălzire se produce o migrare a grupei formil din catena laterală în poziţia 5 a nucleului pteridinic.

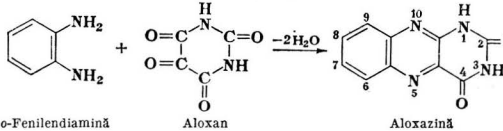


Acid 5-formil-5,6,7,8-tetrahidro-pteroilglutamic (acid folinic)

Acidul folic este o vitamină a complexului B (p. 736); lipsa lui din organism produce tulburări în formula sanguină şi anemie gravă. Acizii folic şi folinic şi alţi derivaţi sînt coenzimele care transmit un fragment conţinînd un atom de carbon, în reacţii biochimice (metilare, hidroximetilare, formilare).

Acidul folinic este indispensabil pentru diviziunea celulelor din organismul mamiferelor (Jacobson, 1950).

Aloxazina şi derivaţii ei. Compusul numit *aloxazină* are la bază sistemul ciclic al benzopteridinei. Aloxazina se obţine sintetic prin condensarea *o*-fenilendiaminei cu aloxan:

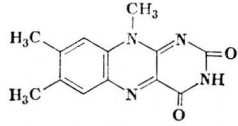


o-Fenilendiamină Aloxan Aloxazină

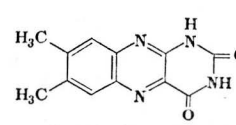
Vitamina B_2 şi grupa prostetică a flavoproteinelor sînt derivaţi ai aloxazinei.

Riboflavina (vitamina B_2) şi nucleotidele flavinice. Una din vitaminele principale ale grupului de vitamine B (complexul B, v. p. 736) se găseşte, în foarte mici concentraţii, în toate celulele vii, dar apare în cantităţi ceva mai mari în drojdia de bere, în lapte (1 g la 5400 litri de zer), în ouă şi în plante verzi. În aceste materiale a fost identificată graţie culorii ei galbene şi a fluorescenţei verzi. S-a crezut la început că există mai multe vitamine B_2 sau *flavine* (lactoflavina, ovoflavina etc.). Mai tîrziu s-a recunoscut identitatea lor şi s-a păstrat numai numele de riboflavină (R. Kuhn, 1933—35).

Stabilirea structurii riboflavinei se bazează pe reacții de degradare și pe sinteze. O degradare are loc sub influența luminii ultraviolete; se obțin doi compuși:



Lumiflavină (lumină; soluție bazică)

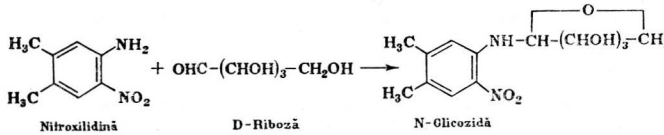


Lumicrom (lumină; soluție acidă sau neutră)

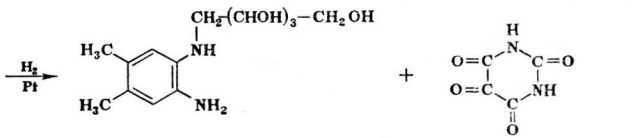
Lumiflavina derivă, după cum se vede, de la o formă tautomeră a aloxazinei, *izoaloxazina*.

Ambii produși de degradare, lumiflavina și lumicromul, provin din riboflavină, prin ruperea unei catene laterale legată de atomul de azot din poziția 10. Această catenă laterală este restul unui pentitol, D-ribitolul, provenit din reducerea D-ribozei. Riboflavina este deci 7,8-dimetil-10-D-ribitil-izoaloxazină. Structura aceasta s-a confirmat prin mai multe sinteze, dintre care se redă una mai departe.

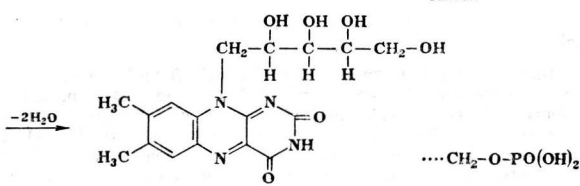
O sinteză a riboflavinei



Nitroxilidină — D-Riboză — N-Glicozidă



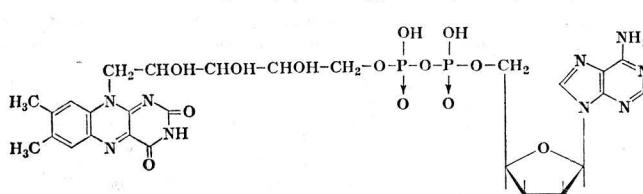
Aloxan



a. Riboflavina — *b.* Acid riboflavin-fosforic (FMN)

Flavin-mononucleotida şi flavin-dinucleotida. Din diferite materiale biologice (inimă de porc, drojdie de brutărie) s-a izolat o enzimă, capabilă să activeze respiraţia celulelor roşii ale sîngelui (O. Warburg, 1932). Acest aşa-numit „ferment galben al lui Warburg" este o proteidă care pune în libertate (la denaturarea componentei proteice cu acid clorhidric) o grupă prostetică galbenă. Aceasta este esterul riboflavinei cu acid fosforic, *acidul riboflavin-fosforic*, sau *flavin-mononucleotida* (FMN) (Theorell, 1934). (La drept vorbind substanţa nu este o nucleotidă, căci nu conţine o monozaharidă.)

O grupă prostetică (coenzimă), mult mai activă, este o dinucleotidă, *flavin-adenin-dinucleotida* (FAD) (Warburg; Green; Euler, 1938):



Flavin-adenin-dinucleotidă (FAD)

Enzimele importante ce conţin drept grupă prostetică FAD se numesc *flavoproteine.* Printre ele se numără D-aminoacid-oxidaza, xantin-oxidaza, diaforazele I şi II şi altele (v. p. 780—781).

Flavin-mononucleotida ia naştere în organismele vii din riboflavină şi acid adenosin-trifosforic, sub influenţa unei enzime izolată din drojdia de brutărie şi numită *flavokinază*:

riboflavină + ATP ⟶ FMN + ADP

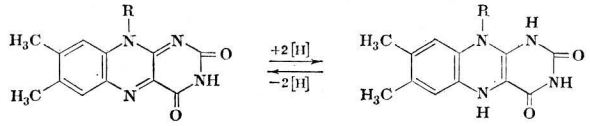
Flavin-mononucleotida se combină apoi cu acid adenosin-trifosforic, sub influenţa unei alte enzime, şi dă flavin-adenin-dinucleotida (Kornberg, 1950):

FMN + ATP ⟶ FAD + pirofosfat anorganic

Sinteza chimică totală a flavin-adenin-dinucleotidei a fost efectuată de A. Todd şi elevii săi (1952), prin condensarea riboflavin-5′-fosfatului de argint sau de taliu cu 2′,3′-izopropiliden-adenosin-5′-clorofosfonatul de dibenzil şi eliminarea restului de izopropil prin hidroliză şi a resturilor de benzil prin hidrogenoliză (v. o reacţie similară, p. 754—755).

Flavoproteinele sînt enzime transmiţătoare de hidrogen (p. 773). Ele leagă doi atomi de hidrogen cedaţi de diferite substraturi, printre care şi de către hidrocodehidraze, trecînd în dihidro-derivaţi; aceştia cedează hidrogenul unor acceptori, regenerînd enzima iniţială, după

cum se va arăta mai departe. Hidrogenul se leagă de inelul izoaloxazinic al restului de riboflavină, care trece într-un dihidro-derivat:



Grupa activă din flavoproteină (FAD)

$FADH_2$

ENZIME ȘI REACȚII ENZIMATICE

În organismele vii se petrec cu o uimitoare ușurință, la temperatură joasă și în soluție practic neutră, un număr mare de reacții pe care chimistul nu le poate efectua în laborator decît lucrînd la temperaturi și presiuni ridicate, în prezență de acizi sau de baze tari, de dizolvanți neapoși sau de catalizatori heterogeni metalici. Printre aceste reacții se numără atît *degradări* de molecule (hidrolize și oxidări) cît și *sinteze* de compuși cu structură complicată. Înțelegerea mersului acestor reacții este importantă, în primul rînd pentru cunoașterea unor fenomene naturale de cea mai mare amploare și răspîndire, în al doilea rînd pentru interesul practic pe care îl prezintă. Nu este absurdă speranța că, o dată cunoscut mersul reacțiilor din celulele vii, acestea vor putea fi imitate în laborator și în industrie sau chiar dirijate pe căi noi.

S-a recunoscut încă de mult că organismele folosesc, pentru realizarea acestor transformări chimice, *catalizatori organici*, conținuți în concentrații mici în celule sau în sucurile secretate de acestea, cum sînt sucurile digestiei, laptele, urina etc. S-a dat acestor catalizatori numele de *fermenți* sau *enzime* (de la *enzyme*, literal: „în aluat").

Scurt istoric. Reacții enzimatice au fost folosite din timpurile cele mai vechi pentru fabricarea vinului, a oțetului, a berii și a brînzei. O cercetare sistematică a lor a fost întreprinsă abia în epoca modernă.

În 1713, Réaumur a observat dizolvarea cărnii în sucul stomacal al ciorii. De asemenea, fiziologul Spallanzani (1783) a hrănit animale cu bucăți de carne învelite în rețele de sîrmă și a observat dizolvarea cărnii în stomac.

Stahl, fondatorul teoriei flogisticului, explica fermentația ca un proces în care una din substanțele prezente transmite „mișcarea sa internă" substanței care fermentează (1697). În 1680, van Leeuwenhoeck a observat la microscop celulele drojdiei de bere, dar această descoperire nu a fost luată în seamă timp de două secole. Lavoisier (1789) a făcut un bilanț de materiale al fermentației, arătînd că oxigenul, hidrogenul și carbonul din zahăr se regăsesc în alcoolul și bioxidul de carbon ce iau naștere. Continuarea acestor idei a condus la ecuația lui Gay-Lussac a fermentației alcoolice (v. acolo).

Cagnard-Latour și, simultan și independent, Kützing (1838) au atribuit fermentația alcoolică celulelor din drojdie, considerate ca ființe vii, probabil de natură vegetală. În aceste observații își are originea teoria vitalistă a fermentației. Susținătorul principal al acestei teorii, Pasteur, a publicat în 1857 cercetarea sa celebră asupra fermentației alcoolice, în care susține sau sugerează că fermentația este un proces legat direct de metabolismul celulelor drojdiei. Liebig (1839) considera dimpotrivă că fermentația este o descompunere a zaharului, datorită unor vibrații moleculare provocate de fenomenele chimice din celulele vii ale drojdiei.

În jumătatea a doua a secolului al XIX-lea, în urma lucrărilor lui Pasteur, mulți chimiști făceau deosebire între *fermenți formați* sau *figurați*, presupuși legați inseparabil de anumite elemente din celule sau chiar considerați identici cu celula vie, și *fermenți neformați* sau *solubili*, de tipul acelora din sucurile digestive sau din extractele apoase ale diferitelor materiale biologice. Fermenții neformați sînt deci *substanțe* care își exercită acțiunea și în afara celulei vii. Termenul *enzimă*, pentru a desemna fermenții neformați, a fost introdus de Kühne, în 1878.

S-a arătat în alt loc (p. 250) în ce mod Buchner (1897) a izolat din drojdia de bere un suc liber de orice celulă și totuși capabil să provoace fermentația. Acest suc conține deci o enzimă, pe care Buchner a numit-o *zimază*. Aceasta este de fapt un amestec de mai multe enzime, după cum s-a dovedit mai tîrziu. În urma acestor descoperiri, deosebirea dintre termenii ferment și enzimă a pierdut semnificația sa.

În cursul secolului al XIX-lea au fost preparate multe extracte de enzime. Astfel, după ce Kirchoff a observat, în 1820, că o componentă glutinoasă din bobul de orz încolțit, numit malț, transformă cantități de amidon mult mai mari decît propria sa greutate, într-un zahar solubil, maltoza, Dubrunfaut a găsit, în 1830, că extractul apos, *limpede*, de malț are aceeași acțiune solubilizantă asupra amidonului ca malțul însuși. Din acest extract, Payen și Persoz (1833) au izolat, prin precipitare cu etanol, prima enzimă, *amilaza* (fireste foarte impură), sub forma unui material solid alb, amorf, capabil să solubilizeze o cantitate de amidon de 2000 ori mai mare decît propria sa greutate. În 1830, Robiquet și Boutron-Chalard au descoperit hidroliza amigdalinei, cu extract de migdale amare, iar în 1837, Liebig și Wöhler au izolat enzima respectivă, numind-o *emulsină*. Printre primele enzime izolate (în stare impură) vom mai menționa: *pepsina* din sucul gastric (Schwann, 1836); *tripsina*, din sucul pancreatic (Kühne, 1848); *lipaza* (Claude Bernard, 1849); *invertaza* (Mitscherlich, 1841; Berthelot, 1860); *ureeaza* (Musculus, 1882) etc.

Un moment istoric deosebit de important este recunoașterea clară, de către Berzelius, în 1835, a caracterului catalitic al reacțiilor enzimatice, precum și a rolului esențial pentru viața animalelor și a plantelor jucat de aceste reacții.

Natura proteică a enzimelor. Prin diferite operații de purificare, s-a reușit să se obțină preparate de cîteva mii de ori mai active decît extractele de la care se pornise. S-a dovedit astfel că enzimele sînt catalizatori extrem de activi chiar în concentrații foarte mici.

Pentru purificarea și concentrarea enzimelor, Willstaetter a folosit o metodă mult asemănătoare cu cromatografia modernă, anume adsorbția pe materiale solide, cum sînt caolinul sau oxidul de aluminiu; urma apoi eluarea enzimei cu soluții saline. Studiile acestea au dovedit caracterul coloid, macromolecular, al enzimelor, fără să permită totuși o precizare a naturii lor chimice.

Nu toate enzimele pot fi izolate din celule prin extracție cu apă sau cu soluții saline. Multe enzime sînt legate de diferite elemente structurale din interiorul celulei, cum sînt *mitochondriile* sau granule de alte tipuri, de care nu pot fi separate, așa că, pentru a studia reacția enzimatică respectivă, trebuie să se utilizeze organul care conține enzima, mărunțit prin mijloace mecanice în așa mod încît membrana exterioară a celulelor să fie ruptă și să devină posibil contactul reactantului cu enzima fixată de suportul ei insolubil (v. de ex. terciul sau homogenatul de mușchi sau de alte organe folosit în unele reacții enzimatice, p. 381).

Prima enzimă izolată în stare pură, cristalizată, a fost *ureeaza* (Sumner, 1926). Aceasta a fost obținută dintr-o varietate de fasole, prin extragere cu apă și precipitarea extractului cu acetonă. Au fost izolate apoi în stare cristalizată, prin salifiere din soluție apoasă cu sulfat de amoniu și sulfat de magneziu la un anumit *pH*, *pepsina* și *tripsina* (Northrop și Künitz, 1929), *fermentul galben de oxidare*, *papaina*, *carboxipeptidaza*, *tirosinaza*, *catalaza*, cîteva *dehidrogenaze* și multe alte enzime.

Metodele pentru obținerea enzimelor pure și măsurarea greutăților lor moleculare sînt identice acelora folosite la purificarea proteinelor (p. 407). De fapt, toate enzimele cristalizate obținute pînă astăzi s-au dovedit a fi fie proteine simple, fie proteide cu o grupă prostetică definită.

De altfel încă înainte de izolarea enzimelor în stare pură era cunoscută natura lor proteică. Se știe de mult că enzimele nu sînt dializabile, și deci sînt substanțe macromoleculare, și că ele sînt inactivate, prin încălzire, în aceleași condiții în care sînt denaturate proteinele (de ex. la 55° în cazul zaharazei, dar abia la fierbere în cazul ribonucleazei). Acei reactivi care denaturează sau precipită proteinele inactivează fără excepție enzimele. Uneori, denaturarea însoțită de inactivare a enzimelor este reversibilă. Prin hidroliza enzimelor se formează aceiași amino-acizi care se obțin și din proteine. S-au măsurat greutățile moleculare ale multor enzime și s-a determinat succesiunea completă a amino-acizilor din ribonuclează (Hirs și colab.,1960) și din alte enzime.

Solubilitatea enzimelor este asemănătoare cu a globulinelor. Este probabil că, în multe celule, întreaga sau aproape întreaga plasmă constă din enzime. Ca toate proteinele, enzimele sînt antigeni specifici provocînd, atunci cînd sînt introduse în sîngele unui animal, formarea de anticorpi.

Se cunosc diferite metode pentru determinarea activității enzimatice, ca de exemplu: măsurarea gazului degajat (CO_2) sau consumat (O_2), cînd este cazul; urmărirea spectrofotometrică a dispariției substratului sau acumulării produsului de reacție; consumarea unui colorant (albastru-metilen, v. un exemplu, p. 774).

Activitatea catalitică a enzimelor. 1. Enzimele sînt, precum s-a mai spus, *catalizatori organici*, produși de celula vie, acționînd asupra anumitor substanțe numite *substraturi*. În marea lor majoritate, enzimele catalizează reacția unei substanțe organice cu un compus anorganic liber sau cedat de alt compus organic (apă, acid fosforic, hidrogen, oxigen etc.).

Legile catalizei se aplică firește și la enzime. Enzimele, ca toți catalizatorii, nu catalizează decît reacții termodinamic posibile, decurgînd în sensul stabilirii unui echilibru.

Reacțiile enzimatice prezintă însă unele deosebiri caracteristice față de reacțiile catalitice obișnuite, omogene sau heterogene.

2. *Activitatea enzimelor.* Cînd o reacție poate fi catalizată atît de o enzimă cît și de substanțe simple (acizi, baze sau ioni metalici) se constată de obicei că reacția enzimatică decurge cu viteză mult mai mare; cu alte cuvinte, reacția enzimatică are o energie de activare mult mai mică. Astfel s-a stabilit că este necesară o concentrație de ioni de hidrogen de zece milioane de ori mai mare decît de invertază pentru a hidroliza o anumită cantitate de zaharoză, într-un timp dat, la 37°.

O deosebire asemănătoare se constată între acțiunea ionilor de fer și a catalazei în reacția de descompunere a apei oxigenate, la 0°:

1 mol ioni Fe^{2+} sau Fe^{3+}	descompune, în	1	secundă,	10^{-5} moli H_2O_2
1 mol hemină	„ „	1	„	10^{-2} moli H_2O_2
1 mol catalază	„ „	1	„	10^{6} moli H_2O_2

Datorită acestei enorme activități catalitice, sînt suficiente de obicei concentrații foarte mici de enzimă pentru a obține efecte considerabile.

Activitatea enzimelor nu durează indefinit ca aceea a catalizatorilor simpli (acizi, baze, ioni) și este în general mai scurtă decît aceea a catalizatorilor heterogeni (oxid de aluminiu sau nichel redus). În cazul reacțiilor enzimatice, cu cît trece timpul cu atît cantitatea de substrat transformată în unitatea de timp se micșorează, iar după un timp mai lung reacția practic încetează. Inactivarea enzimelor se explică prin denaturarea lor sau prin alte transformări datorite caracterului lor de proteine globulare. Celulele vii sintetizează enzime fără încetare.

3. *Temperatura optimă a reacțiilor enzimatice.* Viteza reacțiilor enzimatice crește, ca a celor mai multe reacții între molecule covalente, cu temperatura, potrivit cunoscutei reguli a lui van't Hoff, și anume o urcare a temperaturii cu 10° produce o creștere a vitezei de reacție cu un coeficient 1,5—3. Creșterea acesta se observă însă numai la temperaturi relativ joase. O dată depășită o anumită *temperatură optimă*, la care viteza este maximă, aceasta scade, iar la temperaturi mai înalte reacția încetează. Fenomenul se explică prin faptul, semnalat mai sus, că la temperaturi mai înalte enzimele sînt inactivate prin denaturarea componentei proteice. Cele mai multe enzime devin complet inactive între 50—80°. Temperatura optimă nu poate fi însă exact definită, căci ea variază în limite largi, cu concentrația enzimei, cu concentrația ionilor de hidrogen și cu prezența diferitelor impurități ale preparatului enzimatic sau ale substratului.

4. *Influența pH-ului.* După cum a arătat Sörensen (1909), activitatea enzimelor depinde într-o foarte mare măsură de concentrația ionilor de hidrogen din soluție (sau mai corect de activitatea termodinamică a ionilor de hidrogen, adică de *pH*-ul soluției). Curbele reprezentînd variația vitezei de reacție cu *pH*-ul prezintă de obicei un maxim pronunțat la un anumit *pH*, în timp ce la valori ale *pH*-ului diferind cu ± 1 față de acest maxim, viteza de reacție prezintă valori considerabil mai mici (v. exemple la carbohidraze și la enzimele proteolitice). Din cauza acestei particularități, este necesar ca în cursul reacțiilor enzimatice să se mențină *pH*-ul optim constant, prin folosirea de tampoane.

Dependența aceasta a activității enzimatice de *pH*-ul soluției se explică prin natura proteică a enzimelor. Vom aminti că și alte proprietăți ale proteinelor și ale amino-acizilor, ca de ex. solubilitatea, presiunea osmotică, conductibilitatea electrică, viscozitatea etc., prezintă maxime sau minime pronunțate la un anumit *pH* numit punctul izoelectric. În calitatea lor de amfioni, proteinele pot exista în numeroase forme ionice, una din ele, caracterizată prin egalitatea sarcinilor pozitive și negative, fiind forma izoelectrică. Este foarte plauzibilă presupunerea că numai una din numeroasele forme ionice posibile posedă activitate catalitică și că această formă caracterizată printr-un anumit raport între grupele acide și grupele bazice din molecula enzimei predomină la *pH*-ul optim.

5. *Specificitatea enzimelor.* O anumită enzimă catalizează numai un număr mic de reacții și de multe ori o singură reacție, spre deosebire de catalizatorii obișnuiți anorganici (acizi, baze, catalizatori de hidrogenare etc.) care activează practic toate reacțiile posibile de un anumit tip (de ex. toate

hidrolizele sau toate adițiile de hidrogen la legături multiple). Cu alte cuvinte catalizatorii obișnuiți sînt nespecifici, iar enzimele sînt specifice. S-a discutat înainte despre specificitatea anumitor categorii de enzime, cum sînt glicozidazele și enzimele proteolitice (v. p. 281 și 413). Aici ne vom limita la cîteva considerații generale.

Se disting multe tipuri și grade de specificitate în acțiunea enzimelor. În primul rînd trebuie menționată *specificitatea stereochimică*, care constă în aceea că o enzimă care catalizează reacția unui compus optic activ este fără acțiune asupra enantiomerului său și, în general, asupra izomerilor sterici ai acestui compus, supuși aceloraşi condiții. Fenomenul a fost observat întîi de Pasteur, care l-a folosit ca o metodă pentru separarea izomerilor optici. Unele exemple de reacții enzimatice stereospecifice au fost menționate la p. 141—142. Vom mai aminti aici *dehidrogenaza lactică* din mușchi, o enzimă care lucrează în colaborare cu DPN, și care dehidrogenează acidul L-lactic la acid piruvic și hidrogenează acidul piruvic numai la acid L-lactic, fiind inactivă față de acidul D-lactic (v. formularea p. 257). În multe microorganisme există însă o enzimă care acționează în mod similar dar specific numai asupra acidului D-lactic (v. p. 107). De asemenea, peptidazele acționează numai asupra amino-acizilor din seria L, iar *arginaza* (despre care s-a vorbit în alt loc) transformă prin hidroliză, în ornitină și uree, numai L-arginina și este fără acțiune asupra D-argininei.

Din alt punct de vedere se distinge între o așa-numită *specificitate de reacție* și o *specificitate de substrat* a enzimelor. Prima se referă la reactantul anorganic care ia parte la reacție: apa în reacțiile de hidroliză, acidul fosforic în reacțiile de fosforoliză, hidrogenul în reacțiile catalizate de dehidrogenaze etc. Specificitatea de substrat privește natura reactantului organic, știut fiind că enzimele care hidrolizează, de exemplu, hidrați de carbon nu hidrolizează proteine, cele care hidrolizează dipeptide nu hidrolizează polipeptide etc.

Specificitatea de substrat se manifestă în forme nenumărate și stă la baza clasificării enzimelor, după cum se va vedea mai departe. Important este faptul că diferitele enzime prezintă față de substraturile respective *grade diferite de specificitate*. Vom distinge trei grade sau tipuri de specificitate enzimatică. Pentru ilustrarea fenomenului vom considera o reacție de hidroliză schematizată:

$$A—B + H_2O \longrightarrow AOH + BH$$

Sînt cazuri, deși rare, cînd numai natura legăturii dintre A și B determină specificitatea, natura componentelor A și B fiind indiferentă; se vorbește, în aceste cazuri, de o *specificitate redusă*. Un exemplu este acela al lipazelor din pancreas și ficat, care hidrolizează esterii celor mai variați acizi carboxilici cu alcooli de diferite tipuri, printre care și trioli cum este glicerina. Nu toate esterazele sînt însă atît de puțin specifice.

Un al doilea tip de enzime posedă o specificitate limitată, numită *specificitate de grupă*. În cazul unei reacții de hidroliză, cum este aceea considerată mai sus, enzimele de acest tip cer ca A să fie de un anumit tip, natura

componentei B fiind indiferentă. Un exemplu de enzimă înzestrată cu o asemenea specificitate este acela al α-glicozidazei (maltazei) din sucul intestinal al mamiferelor și al β-glicozidazei (emulsina). După cum s-a arătat în alt loc (p. 281), fiecare din aceste enzime hidrolizează (în cadrul specificității lor stereochimice) atît dizaharide cît și glicozide; ele sînt deci specifice numai pentru restul de monozaharidă și într-o mare măsură indiferente pentru natura agliconului. S-a arătat (v. „Oligozaharide") în ce mod poate fi utilizată această specificitate de grupă a glicozidazelor, în chimia hidraților de carbon, pentru identificarea legăturilor α- și β-glicozidice.

Al treilea tip de specificitate, numită *specificitate absolută*, se caracterizează prin aceea că enzima este adaptată unui substrat unic, „întocmai ca o cheie în broasca ei" (E. Fischer, 1894). În schema de mai sus, ambele componente A și B trebuie să fie de un anumit fel dat, pentru ca enzima să acționeze. Acest tip de specificitate este mult răspîndit; datorită acestei particularități există în natură un număr atît de mare de enzime. Vom menționa, ca exemplu, maltaza din bobul de orz încolțit care, spre deosebire de α-glicozidazele menționate, hidrolizează numai maltoza, dar este fără acțiune asupra altor dizaharide sau α-glicozide. În mod similar, *tanaza* hidrolizează numai esterii acizilor benzoici substituiți cu cel puțin două grupe OH în alte poziții decît *orto* față de carboxil, iar *clorofilaza* nu hidrolizează decît cele două clorofile *a* și *b*; *fumaraza* nu adiționează apă decît la acidul fumaric spre a da naștere acidului (—)-malic.

6. *Formarea unui complex intermediar între substrat și enzimă. a.* Se știe că acțiunea unui catalizator constă în participarea sa efectivă la reacția chimică (v. vol. I). Un catalizator se deosebește de un reactant obișnuit numai prin aceea că el se regenerează necontenit în cursul procesului chimic. Enzimele nu diferă, în această privință, de catalizatorii simpli. Specificitatea enzimelor sugerează participarea enzimei la reacția chimică, adică formarea unui *complex între enzimă și substrat.*

Măsurătorile cinetice sprijină această concepție. În majoritatea cazurilor, în condiții comparabile, viteza reacției enzimatice este proporțională cu concentrația enzimei. De obicei proporționalitatea aceasta se observă numai în stadiul inițial al reacției; pe măsură ce concentrația produșilor de reacție crește, viteza de reacție scade, datorită unui efect inhibant al acestor produși (v. mai jos). De aceea se iau în considerație, pentru comparație, numai vitezele inițiale ale reacțiilor enzimatice.

Pornind de la o cantitate fixă de enzimă și mărind progresiv, într-o serie de experiențe succesive, concentrația substratului, viteza de reacție inițială crește din ce în ce mai încet cu concentrația substratului, pînă ce atinge o valoare constantă maximă, dincolo de care viteza nu mai variază cu concentrația. La concentrații mici de substrat, reacția este de ordinul I, iar la concentrații mari devine de ordinul zero față de substrat. (La concentrații intermediare, constanta de viteză este de un ordin fracționar, ceea ce poate duce la interpretări eronate; de aceea este necesar să se facă măsurători pe o scară largă de concentrații.)

Aceste observații au dus la concepția că între enzimă (E) și substrat (S) se formează, printr-o reacție reversibilă ascultînd de legea maselor, un complex labil. Acest complex reacționează apoi ireversibil, cu viteză mare, cu un reactant (de ex. apă în cazul unei hidrolize), dînd produsul de reacție (P) și regenerînd catalizatorul (Michaelis și Menten, 1913):

$$E + S \rightleftarrows ES \longrightarrow E + P$$

S-au putut dezvolta metode cinetice permițînd determinarea constantei de echilibru, K, în ecuația de mai sus, precum și viteza limită maximă către care tinde viteza de reacție la concentrații mari ale substratului (B. Chance, 1951; H. Gutfreund, 1955). Cînd concentrația substratului este mare, echilibrul este complet deplasat spre dreapta, enzima este saturată cu substrat; o creștere a concentrației de substrat nu mai poate mări viteza de reacție, căci nu se pot combina, în unitatea de timp, mai multe molecule de enzimă și substrat. De aceea reacția este de ordinul zero. Cînd însă concentrația substratului este mică, echilibrul este deplasat spre stînga și reacția este de ordinul I față de substrat.

b. Multe enzime sînt inhibate de produșii propriei lor activități. Astfel, invertaza din drojdie este inhibată prin adăugare de fructoză, iar succinodehidrogenaza este inhibată de acidul fumaric. Produșii de reacție au de obicei o structură asemănătoare cu substraturile respective.

Enzimele sînt inhibate, în mod similar, și de substanțe înrudite structural cu substraturile lor normale. În cazul succino-dehidrogenazei, nu numai acidul fumaric micșorează viteza de reacție, dar și alți acizi dicarboxilici cu structură asemănătoare produc același efect, deși ei nu suferă nici o transformare chimică. Astfel, oxidarea acidului succinic este inhibată cel mai tare de acidul oxalilacetic și de acidul metilsuccinic (care au carboxili în poziția 1,4, la fel ca acidul succinic), ea este inhibată ceva mai slab de acidul malonic, mai slab încă de acidul oxalic și deloc de alți acizi.

Singura interpretare este că inhibitorul (I) formează cu enzima un complex, la fel ca în echilibrul de mai sus, concurînd în aceasta cu substratul (cînd inhibitorul este chiar produsul reacției, complexul devine EP):

$$E + I \rightleftarrows EI$$

Această *inhibiție competitivă* poate fi anulată prin adăugare de substrat.

Caracterul competitiv al inhibițiilor de acest tip dovedește nu numai formarea unui complex intermediar ES (respectiv EI), ci este și o indicație că substratul și inhibitorul se leagă de aceleași grupe de atomi din macromoleculă, care constituiesc *centrul activ* al enzimei.

Inhibiția EP este un mijloc de autoreglare a reacției biochimice, căci formarea și deci acumularea lui P nu are loc decît pe măsura utilizării sale în reacțiile ulterioare:

$$E + S \rightleftarrows ES \rightleftarrows EP \rightleftarrows E + P$$

Unele substanțe produc o inhibiție *necompetitivă*, care nu poate fi anulată prin adăugare de substrat în exces. S-a dedus că, în acest caz, inhibitorul se atașează de altă regiune a enzimei, diferită de cea care leagă substratul, dînd un complex ESI, a cărui viteză de desfacere este mult mai mică decît a lui ES (de ex. inhibarea unor metaloenzime prin ioni CN^-). Inhibiția *ireversibilă*, produsă de substanțe ca fluorura acidului diizopropil-fosforic, $(i\text{-PrO})_2POF$, sau a agenților de alchilare, ca acidul iodacetic, sau de dialchilare, ca dibromacetona și mulți alții, este de mare folos în cercetările asupra mecanismului activității enzimatice și anume pentru identificarea resturilor de amino-acizi ai centrului activ.

7. *Coenzime (cofactori). a.* În afară de enzimă și substrat, mai este necesară, de multe ori, prezența altor substanțe pentru ca reacția enzimatică să se producă. S-a descris în alt loc (p. 251) experiența crucială prin care s-a arătat că fermentația alcoolică necesită pe lîngă prezența unei enzime termolabile, nedializabile, și pe aceea a unei *coenzime* termostabile și dializabile. Mai tîrziu, coenzimele fermentației alcoolice (cocarboxilaza și codehidraza I) au fost izolate și, de asemenea, au fost izolate coenzimele altor procese enzimatice; structura acestor coenzime a fost apoi determinată. În unele cazuri s-a putut stabili exact funcțiunea îndeplinită de coenzimă în procesul enzimatic.

b. Coenzimele își îndeplinesc funcțiunea catalitică asupra substratului numai în prezența unei enzime. Aceasta din urmă este specific adaptată substratului; o coenzimă poate cataliza uneori reacțiile unui număr mare de substraturi, asociată însă de fiecare dată cu o altă enzimă. Coenzimele sînt deci mai puțin specifice decît enzimele.

În timp ce enzima fixează și uneori activează substratul, *coenzima participă la reacție*, adică suferă o transformare chimică. În stadiul următor al procesului coenzima modificată revine la starea inițială, fiind gata pentru o nouă reacție. Cum reacțiile respective sînt foarte rapide, sînt suficiente concentrații mici de coenzimă.

Relațiile între vitaminele complexului B și coenzime au fost subliniate de mai multe ori în capitolele anterioare (v. p. 696, 736, 756, 757, 761).

Pentru exemplificare vom aminti rolul jucat de codehidraza I (DPN) în fermentația alcoolică. În colaborare cu dehidrogenaza fosfatului de trioză, codehidraza I catalizează transformarea fosfatului glicerinaldehidei în acid D-fosfoglicericic, trecînd ea însăși în hidrocodehidrază (DPNH); aceasta din urmă reduce un anumit acceptor de hidrogen, acetaldehida, regenerînd codehidraza I (v. și mai departe). Legată de alte proteine, DPNH hidrogenează alți acceptori de hidrogen. Codehidrazele sînt deci coenzimele unor *reacții de transfer de hidrogen*, de la un donor la un acceptor de hidrogen.

Întîlnim un mecanism similar în *reacțiile de transfer de acetil*, în care intervine coenzima A. Aceasta reacționează cu un donor de acetil, în prezența unei enzime specifice, trecînd în acetil-coenzimă A, cu grupa CH_3CO legată

de S. Acetil-coenzima A difuzează apoi prin soluție pînă întîlnește *o altă enzimă*, cu ajutorul căreia cedează grupa acetil unui acceptor (v. formularea p. 758). Liberată de grupa acetil, coenzima A reia acest joc (F. Lynen, 1957). Acidul adenosin-trifosforic (ATP) funcționează, în mod similar, ca o coenzimă transmițătoare de fosfat (p. 755).

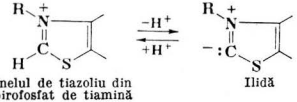
c. În cazurile descrise mai sus, coenzimele se bucură de o mare independență în raport cu enzimele cu care colaborează. În altele, dimpotrivă, coenzimele sînt relativ strîns legate de proteină și nu se despart de aceasta în cursul reacției enzimatice. Un asemenea sistem binar constituie o proteidă și, în consecință, se vorbește de grupa prostetică a enzimei. În clasa aceasta se încadrează enzimele ca citocromii, catalaza, peroxidaza etc., în care grupa prostetică este un complex cu fer, hemul sau hemina. Deosebirea între aceste două tipuri de enzime este graduală; faptul că uneori legătura dintre coenzimă și enzimă este slabă iar alteori este mai puternică nu are o semnificație deosebită.

Sistemele enzimatice care conțin un metal în grupa prostetică sau sub altă formă, indispensabil activității lor, sînt numite *metaloenzime*. Flavoproteinele (dehidrogenaze) conțin, în afară de proteină și FAD, și un metal, ca fer (succino-dehidrogenază), molibden (xantin-oxidază) sau altele. Uneori ionii metalici joacă rolul de activatori, de exemplu Mg^{2+} pentru multe enzime de fosforilare. Mecanismul acțiunii specifice a acestor metale nu este cunoscut.

Studiul mecanismelor reacțiilor enzimatice este abia la început, dar rezultatele obținute pînă acum, dintre care redăm cîteva în cele ce urmează, sînt încurajatoare.

d. Pirofosfatul de tiamină (cocarboxilaza). Fosfatul de tiamină (p. 737) este o coenzimă pentru numeroase enzime. Printre acestea se numără: *a. carboxilaza,* care catalizează decarboxilarea acidului piruvic la acetaldehidă (p. 253), precum și formarea de acetonă din acid piruvic și formaldehidă; *b. transcetolaza,* care catalizează reacții ca aceea a fosfatului de 6-fructoză cu fosfatul D-gliceralnaldehidei, spre a da fosfat de tetroză și fosfat de 5-xiluloză; c. *fosfocetolaza,* care catalizează reacția fosfatului de 5-xiluloză cu fosfat anorganic transformîndu-le în fosfat de D-gliceralnaldehidă și fosfat de acetil.

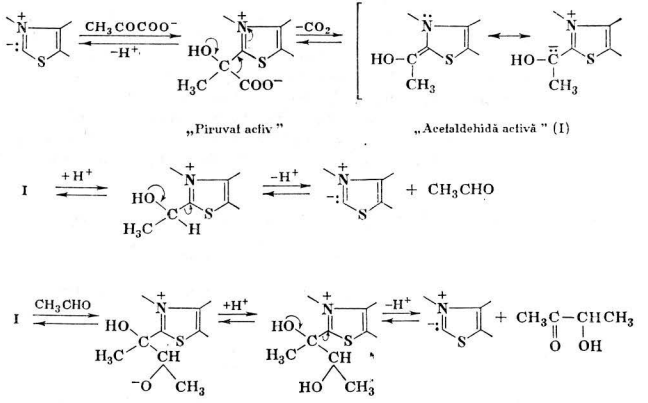
Prin reacții de schimb de deuteriu s-a dovedit că inelul de tiazoliu din tiamină trece, în soluție neutră, într-o ilidă (R. Breslow):



Inelul de tiazoliu din pirofosfat de tiamină — Ilidă

O asemenea ilidă este de așteptat să fie un nucleofil puternic și deci să reacționeze, ca și alte ilide (vol. I), cu grupa carbonil. Se crede, de aceea, că în reacțiile catalizate de carboxilază, ilida se adiționează la ionul de piruvat, dînd un așa-numit *piruvat activ*; acesta trece, prin eliminare de CO_2, în *acetaldehidă activă*. Aceasta din urmă elimină acetaldehida, regenerînd coenzima. Așa-numitul piruvat activ a putut fi izolat din sistemul enzimatic (Holzer) și s-a dovedit că el există în unele preparate de carboxilază naturală (Krampitz; Holzer; G. M. Brown).

Acetaldehida activă, preparată sintetic, reacționează cu acetaldehidă în prezență de carboxilază ce nu conține coenzimă, dînd acetoină.



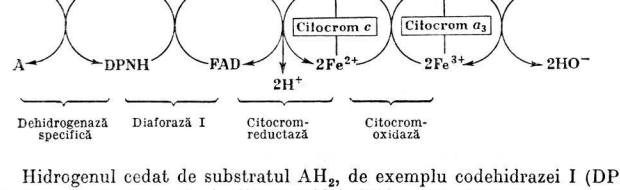
O asemenea schemă, deși corectă, nu redă rolul enzimei (proteinei specifice) care, evident, este important căci în lipsa enzimei reacția nu are loc (sau purcede cel mult cu viteză extrem de mică). Rolul enzimei constă probabil în a asigura prin legături slabe o anumită orientare a moleculelor substratului, așa încît acestea să se prezinte într-o poziție favorabilă atacului coenzimei (ea însăși legată de enzimă).

e. Coenzimele respirației. Este cunoscut rolul important al reacțiilor de oxidare cu oxigen molecular, pentru producerea energiei necesare funcțiilor vitale ale organismelor (v. p. 258; despre formarea legăturilor de fosfat bogate în energie, în reacții cuplate cu reacții de oxidare, v. p. 254). Nu există nici o enzimă capabilă să transfere direct, unei molecule de oxigen, hidrogenul eliminat de substraturile curente din organismele vii. Pentru a se combina cu oxigenul, este necesară intervenția unui sistem complex de enzime și coenzime. Enzimele fac parte din clasa oxido-reductazelor (dehidrogenaze și oxidaze); coenzimele sînt DPN, TPN, FMN, FAD și citocromii.

Hidrogenul cedat de substrat este întîi acceptat de DPN sau TPN, asociate după caz cu o enzimă specific adaptată substratului. Soarta coenzimelor hidrogenate care se formează (DPNH sau TPNH) depinde de condițiile, anaerobe sau aerobe, în care are loc reacția. În condiții anaerobe, DPNH cedează hidrogenul unui acceptor din mediul de reacție, de ex., în fermentația alcoolică, acetaldehidei care trece în etanol, în glicoliză, acidului piruvic care trece în acid lactic etc.

Proprietatea aceasta a dehidrogenazelor de a transfera hidrogen de la substrat la diferiți acceptori a fost descoperită de Thunberg (1917). Tehnica folosită de acest cercetător pentru a decela transferul anaerob de hidrogen, sau mai corect pentru a pune în evidență prezența unui sistem enzimatic capabil de a transfera hidrogen, constă în folosirea colorantului albastru-metilen ca acceptor. Acesta se decolorează trecînd în leucoderivatul său.

Nici în condiții aerobe, hidrogenul din DPNH sau TPNH nu este cedat direct unei molecule de oxigen, ci el este întîi transferat altor sisteme enzimatice care, abia ele, pot reacționa cu oxigenul. Sînt mai multe căi posibile prin care hidrogenul substratului poate ajunge la oxigen. Un astfel de lanț de reacții este redat în următoarea schemă (ce folosește săgețile curbe uzuale în biochimie):



Hidrogenul cedat de substratul AH_2, de exemplu codehidrazei I (DPN), este transferat flavin-adenin-dinucleotidei (FAD). De aici înainte atomii de hidrogen se desfac în protoni și electroni: primii trec în soluție (sub formă de ioni de hidroniu), iar electronii reduc ferul din citocrom (v. p. 598) de la starea trivalentă la starea bivalentă. Citocromul *c* redus reduce citocrom-oxidaza (citocrom a_3) care este singură capabilă de a ceda electroni oxigenului. Citocromii sînt deci transferaze de electroni (oxidaze aerobe). În schema de mai sus sînt indicate (pe rîndul de jos) enzimele (proteinele) ce acționează în acest proces complicat (v. și lista de la paginile următoare).

Transferul hidrogenului în etape, de la substrat la molecula de oxigen, face posibilă utilizarea, pentru nevoile organismului, a energiei degajate. Se știe că această energie se înmagazinează în legăturile bogate în energie ale resturilor de fosfat în ATP sintetizat simultan cu reacțiile de oxidare. S-a arătat, în mai multe cazuri, de exemplu la oxidarea acidului β-hidroxibutiric în prezența unui sistem enzimatic respirator complet, că la consumarea unui atom de oxigen (adică la oxidarea a 2 H pînă la H_2O) apar trei molecule de ATP. În unele cazuri se știe în ce mod o reacție de dehidrogenare este cuplată cu o sinteză de ATP (v. un exemplu p. 255).

8. *Centre active ale enzimelor.* Se știe că nu toate enzimele necesită colaborarea unei coenzime. Coenzime intervin mai ales în reacțiile de transfer: de hidrogen, de electroni (oxido-reduceri), de grupe de fosfat, de acetil etc. Numeroase enzime, printre care și hidrolazele, își exercită acțiunea lor enzimatică fără intervenția unei coenzime. Enzima este activă numai în forma ei

nativă, căci prin denaturare activitatea specifică a enzimelor dispare. Activitatea enzimatică este însă restabilită atunci cînd enzima poate fi regenerată, adică atunci cînd poate fi reconstituită structura terțiară sau cuaternară a proteinei distrusă prin denaturare (p. 427). Cum pînă în prezent structurile terțiare și cuaternare ale enzimelor nu sînt destul de bine cunoscute, informațiile noastre despre acest domeniu fundamental sînt încă reduse.

Se știe însă că nu toată catena polipeptidică a enzimei participă la actul propriu-zis al catalizei, ci numai o mică porțiune a ei, numai anumite grupe, dintr-o regiune bine delimitată a catenei polipeptidice, așa-numitul *centru activ al enzimei*. La această constatare s-a ajuns prin experiențe de inhibare a activității enzimei blocînd centrul activ cu anumiți reactivi cu care acesta se combină (reversibil sau ireversibil). Inhibitorii de acest fel acționează în proporție stoechiometrică față de enzimă, ceea ce este un indiciu că ei reacționează cu anumite grupe ale catenei polipeptidice.

Prin folosirea de inhibitori specifici au putut fi identificate cîteva centre active ale unor enzime. Astfel activitatea multor enzime, printre care se numără papaina și dehidrogenaza fosfatului D-gliceraldehidei, depinde de prezența unei grupe SH. Blocarea acestei grupe prin transformare stoechiometrică în *p*-clormercur-benzoat sau prin alchilare cu iodacetat inhibă activitatea enzimatică. O serie de enzime, printre care papaina, catepsina (p. 415) și dehidrogenaza succinică, pierd activitatea la oxidare blîndă, de exemplu cu O_2 din aer în prezență de urme de metale grele, dar o recîștigă sub influența unor agenți reducători, ca cisteina, glutationul redus sau chiar numai H_2S. Aceștia sînt toți reactivi specifici pentru transformarea grupei S—S în 2 SH.

Chimotripsina este inactivată prin combinare cu exact un mol de fluorură de acid diizopropil-fosforic (Bals și colab., 1949). Prin hidroliza produsului cristalizat astfel obținut, s-a stabilit că restul de diizopropil-fosforil este legat de restul CH_2OH al unei serine (Schaffer și colab.). Folosind fluorură de acid diizopropil-fosforic radioactivă s-a dovedit că vecinătățile centrului activ al chimotripsinei sînt:

gli-asp-*ser*-gli-gli-pro-leu

La tripsină, regiunea activă cuprinde succesiunea de amino-acizi:

asp-ser-cis-glu-gli-asp-*ser*-gli-pro-val-cis-ser

Prin tratarea chimotripsinei cu acetat de *p*-nitrofenil, la *pH* scăzut, se acetilează grupa CH_2OH a serinei active și se formează un derivat acetilat izolabil, inactiv (alături de *p*-nitrofenol). Prin hidroliza acestei acetil-chimotripsine este confirmată succesiunea de amino-acizi arătată mai sus. Studii cinetice ale unor hidrolize catalizate de chimotripsină au dus la concluzia că, în afară de grupa alcoolică a serinei, mai iau parte la reacții o grupă acidă și o grupă bazică, ultima fiind foarte probabil un rest de imidazol histidinic din aceeași catenă. Această grupă intervine și prin acțiunea ei nucleofilă (Hartley și Kilby; Gutfreund și Sturdevant; Bruice, Bender, Koshland).

Ribonucleaza, enzima care hidrolizează acidul ribonucleic, conține o catenă polipeptidică unică, compusă din 124 amino-acizi, a căror succesiune a fost exact determinată (Hirs, Moore și Stein, 1955—1961) (fig. 51, p. 776).

Structura terțiară a ribonucleazei este într-o mare măsură determinată de cele patru legături S—S dintre resturile de cisteină (porțiunile libere ale catenei au conformație de elice α). Prin reducerea S—S → 2 SH, activitatea enzimatică se pierde, o dată cu năruirea structurii terțiare; activitatea se restabilește prin oxidare cu aer. S-a stabilit că activitatea enzimatică a ribonucleazei este determinată de colaborarea celor două resturi de histidină din pozițiile 12

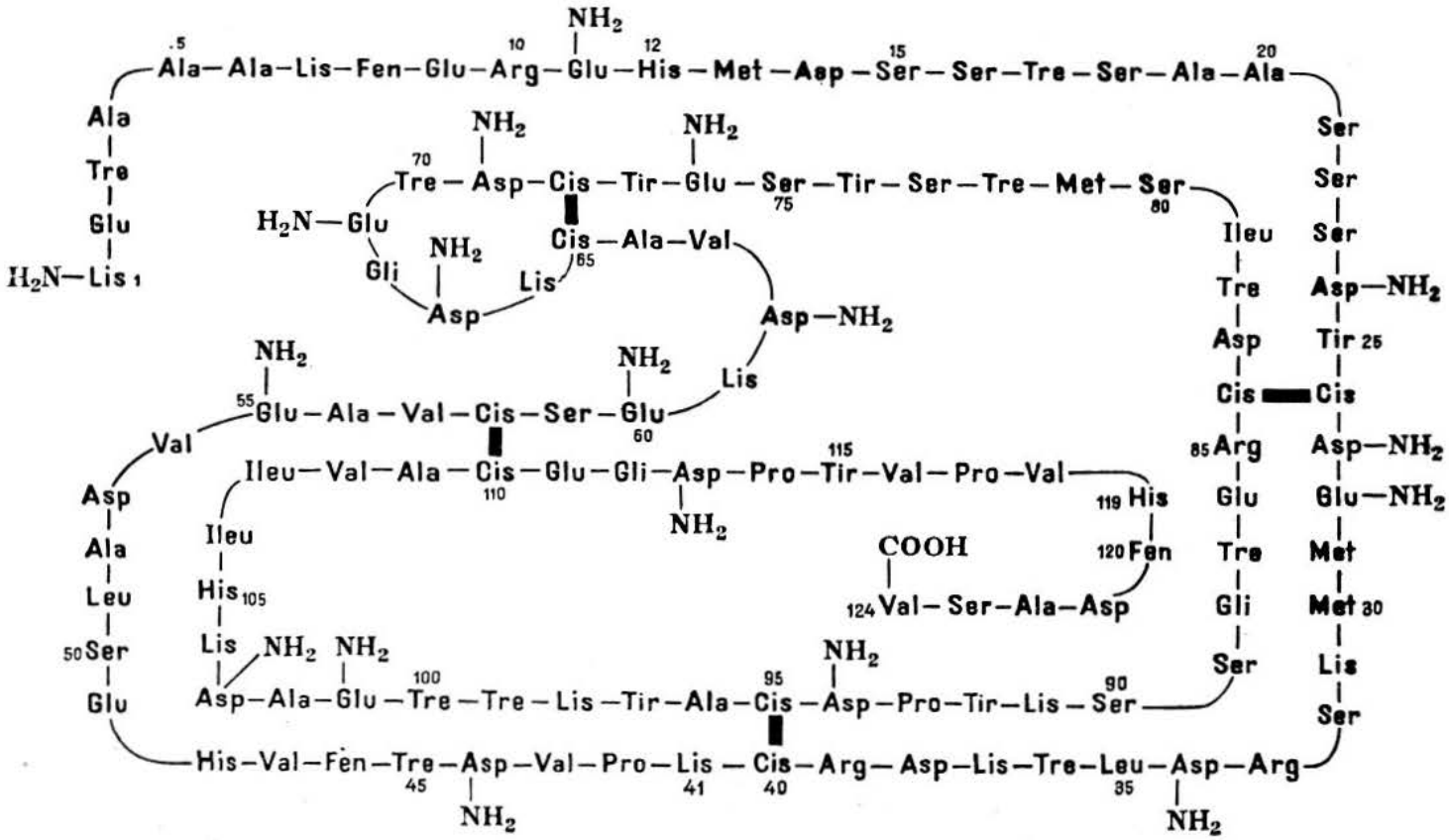
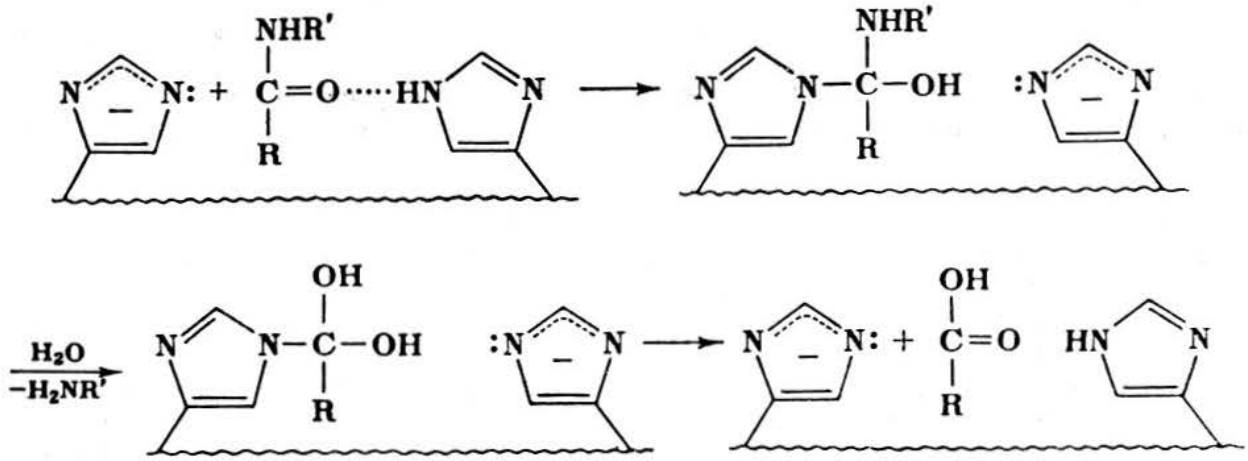


Fig. 51. Catena polipeptidică a ribonucleazei.

și 119, cu grupa ε-NH_2 a restului de lisină din poziția 41 (Hirs, W. Stein și S. Moore, 1963). (Alchilarea cu acid iodacetic a unuia dintre aceste resturi de histidină împiedică alchilarea celuilalt rest, ceea ce indică vecinătatea lor în spațiu; blocarea grupei ε-NH_2 cu dinitrofluor-benzen duce la pierderea activității.) Aceste trei grupe apropiate în spațiu, în structura terțiară, fac parte din centrul activ al enzimei.

Prin polimerizarea 4(5)-vinilimidazolului se obține un compus ce conține resturi de imidazol legate de o catenă macromoleculară. Acest polimer este un catalizator mai activ decît imidazolul însuși pentru hidroliza esterilor și amidelor și funcționează deci ca o enzimă artificială. Se admite că două resturi vecine de imidazol acționează *simultan*, unul în forma anionică, celălalt în formă neutră (v. p. 564). Esterul sau amida sînt fixate printr-o legătură de hidrogen de restul neutru și apoi covalent de restul anionic. Molecula de substrat astfel fixată și activată reacționează cu apa în modul reprezentat schematic (după Overberger, 1965):



Clasificarea enzimelor. Se cunosc în prezent cîteva sute de enzime dar, avînd în vedere complexitatea proceselor chimice ce au loc în organismele vii, numărul enzimelor apărînd în natură trebuie să fie mult mai mare. Structura enzimelor este încă prea puțin cunoscută pentru a putea servi ca bază a unei clasificări. De aceea enzimele se clasifică după tipul reacțiilor pe care le provoacă sau după substraturile asupra cărora acționează.

Numele enzimelor se formează adăugîndu-se sufixul *ază* la numele reacțiilor provocate sau al substratului lor. Excepție fac numele istorice ale unor enzime, cum sînt emulsina, zimaza, pepsina etc.

În clasificarea adoptată aici enzimele sînt împărțite (după Hoffmann-Ostenhof, 1953) în cinci clase principale, fiecare divizată în mai multe subclase: 1. *hidrolaze*, 2. *transferaze*, 3. *oxido-reductaze*, 4. *liaze* și *sintetaze* și 5. *izomeraze* și *racemaze*. La drept vorbind, aproape toate reacțiile enzimatice sînt reacții de transfer ale unor grupe de atomi de la un donor la un acceptor. Astfel hidrolizele sînt reacții de transfer ale unor grupe acil, glicozil etc., cedate de substrat către apă ca acceptor, iar reacțiile de oxido-reducere sînt reacții de transfer de hidrogen sau de electroni. Termenul de transferaze se folosește însă, în nomenclatura curentă, mai ales pentru transaminări, transmetilări și transacetilări.

După o clasificare mai nouă (Union of Biochemistry Commission of Enzymes, 1961) enzimele sînt împărțite în șase clase: 1. oxido-reductaze; 2. transferaze; 3. hidrolaze; 4. liaze; 5. izomeraze; 6. ligaze (sintetaze), fiecare divizată, la rîndul ei, în mai multe subclase. Fiecare enzimă este desemnată prin patru cifre, de exemplu enzima 1.1.1.1 (dehidrogenaza alcoolului) este o oxido-reductază (clasa 1), acționează asupra grupei CHOH a donorului (subclasa 1) cu DPN sau TPN ca acceptor (subsubclasa 1) și este primul termen din această ultimă diviziune.

Repartizarea unei enzime într-o clasă sau alta este deci adeseori arbitrară (aceeași enzimă poate fi repartizată în două clase, sau enzime înrudite apar în clase diferite); o clasificare mai rațională este dificilă în stadiul actual.

În tabela 31 sînt enumerate, ca exemple, cîteva enzime și reacții enzimatice mai importante; multe din ele au fost descrise mai amplu în alte capitole ale acestei cărți (v. indexul alfabetic).

Tabela 31

Principalele enzime

I. Hidrolaze

1. *Esteraze*	*Reacții: hidrolize de esteri, amide, peptide*
a. Carboxiesteraze (ficat, alte organe)	Butirat de etil, alți esteri → acizi + alcooli
b. Lipaze (pancreas, semințe, bacterii)	Grăsimi → acizi + glicerină
c. Colinesterază (sînge, țesuturi animale)	Acetilcolină → colină + acid acetic
d. Tanază (plante)	Galotanin → acid galic + monozaharidă
e. Fosfataze (țesuturi vegetale și animale)	Esteri ai acidului fosforic → acid fosforic + + alcooli
f. Sulfataze (țesuturi vegetale și animale)	Esteri ai acidului sulfuric → acid sulfuric + + alcooli

2. *Glicozidaze*	*Hidrolizează legături glicozidice*
A. Oligozaharidaze	Ex.: α-Glicozidaze (maltaze) β-Glicozidaze (emulsină) α-Galactozidaze β-Galactozidaze Invertază (hidrol. zaharoza) etc.
B. Polizaharidaze	α-Amilaze β-Amilaze Cicloamilaze (din *Bacillus macerans*) Celulaze Poligalacturonidaze Chitinaze Hialuronidaze
3. *Amidaze*	*Hidrolizează legătura:* C—N
a. Asparaginază	Asparagină → acid asparagic + NH_3
b. Glutaminază	Glutamină → acid glutamic + NH_3
c. Arginază (ficat)	Arginină → ornitină + uree
d. Ureează (bacterii, soia)	Uree → CO_2 + NH_3
4. *Proteaze*	*Hidrolizează legături peptidice*
A. Endopeptidaze	Proteine → peptide Pepsina (suc stomacal) Tripsina și chimotripsina (suc intestinal) Catepsina (intracelulară)
B. Exopeptidaze	Carboxipeptidaze Aminopeptidaze Glicil-glicin-peptidază L-Alanil-glicin-peptidază Prolidază Prolinază etc.
5. *Purin-desaminaze*	*Amino-purine* → *hidroxi-purine* + NH_3
a. Adenază	Adenină → hipoxantină + NH_3
b. Guanază	Guanină → xantină + NH_3
6. *Nucleaze*	*Hidrolizează acizi nucleici*
A. Polinucleotidaze (Ribonuclează și desoxiribonuclează) (suc pancreatic și suc intestinal)	Polinucleotide → mononucleotide
B. Nucleotidaze	Nucleotide → nucleozide
C. Nucleozidaze	Nucleozide → pentoză + pirimidină sau purină

II. Transferaze

Reacții: $R—X + R'—Y \rightleftarrows R—Y + R'—X$

1. *Transmetilaze*	
a. Transmetilaza colină-homocisteină	Colină + homocisteină → metionină
b. Transmetilaza betaină-homocisteină	Betaină + homocisteină → metionină
c. Transmetilaza metionină-glicocol	Metionină + glicocol → sarcosină
d. Transmetilaza metionină-noradrenalină	Metionină + noradrenalină → adrenalină etc.

2. *Transacilaze* (în special transacetilaze) — *Transfer de grupe acetil de la acetil-coenzimă A la diferite substraturi*

   a. Arilamino-transacetilază (ficat) — Acetil-CoA + arilamine → acetil-arilamine

   b. Glucozamin-transacetilază (ficat) — Acetil-CoA + D-glucozamină → N-Acetil-D-glucozamină

   c. Colin-acetilază (țesut nervos) — Acetil-CoA + colină → acetilcolină

   d. Acetil-CoA-transacetilază (țesuturi animale) — 2 Acetil-CoA → acetoacetil-CoA

   e. Oxaloacetat-transacetilază (răspîndire universală) — Acetil-CoA + acid oxalilacetic → acid citric

3. *Transglicozilaze* — *Transferă la alte substraturi resturi de D-glucoză legate în poziția 1α, de diferite grupe* R

   a. Fosforilaza amidonului (sau enzima P) (universal răspîndită) — Amiloză + glucoză-1-fosfat → lungește catena amilozei cu un rest de glucoză, liberînd H_3PO_4

   b. Enzima Q (factorul de ramificare) (universal răspîndită) — Transferă o porțiune dintr-o catenă de amiloză (poliglucoză cu legături 1,4-α) de la o poziție 4 la o poziție 6

   c. Transglucozilaza zaharozei (bacterii) — n Zaharoză → (1,4-α-glucoză)$_n$ + n fructoză

4. *Transfosfataze* (fosfokinaze) — *Transferă resturi de fosfat de la acid adenosintrifosforic (ATP) la cele mai variate substraturi, conservînd energia în noua legătură de fosfat formată*

   a. Hexokinază (drojdie, țesuturi animale) (necesită Mg^{2+}) — D-Glucoză + ATP → D-glucoză-6-fosfat + + ADP

   b. Fructokinază (ficat, mușchi, bacterii) (necesită Mg^{2+}, K^+) — D-Fructoză + ATP → fructoză-6-fosfat + + ADP

   c. Fosfohexokinază (în toate țesuturile) (necesită Mg^{2+}) — Fructoză-6-fosfat + ATP → fructoză-1,6-difosfat + ADP

   d. Triokinază (ficat) (Mg^{2+}) — D-Gliceraldehidă + ATP → D-glicerinaldehidă-3-fosfat + ADP

   e. Adenosinkinază (în toate țesuturile) (Mg^{2+}) — Adenosină + ATP → Acid adenosin-5′-fosforic + ADP

   f. Adeninkinază (miokinază) (în toate țesuturile) (Mg^{2+}) — Acid adenosin-5′-fosforic + ATP ⇄ 2 ADP

   g. Enzima codehidrazei I (țesuturi animale, drojdie) (Mg^{2+}) — DPN + ATP → TPN + ADP

   h. Flavokinază (țesuturi animale, plante, drojdie) (Mg^{2+}) — Riboflavină + ATP → Acid riboflavinfosforic (FMN) + ADP

   i. Fosfokinaza panteteinei (Mg^{2+}) — Panteteină + ATP → pantetein-4′-fosfat + + ADP

   j. Fosfokinaza creatinei (enzima lui Lohmann) (mușchi) — Creatină ⇄ fosfocreatină

   k. Fosfokinaza argininei (mușchii nevertebratelor) — Arginină ⇄ fosfoarginină

5. *Transaminaze* (Coenzimă: fosfat de piridoxal) — *Transferă reductiv și stereospecific grupa* NH_2 *de la acid* L-*glutamic la diferiți acizi* α-*cetonici*

   Transaminaza L-glutamică — Acid L-glutamic + acid piruvic → L-alanină + acid α-cetoglutaric (sinteze de amino-acizi)

III. Oxido-reductaze

1. *Transhidrogenaze anaerobe*

Reacția generală (A = substrat):

A. *Coenzime: codehidrazele I sau II* (DPN și TPN)

AH_2 + DPN (sau TPN) ⇄ A + DPNH (sau TPNH) + H^+

(DPNH și TPNH sînt oxidate de flavoproteine)

a. Dehidrogenaza α-glicero-fosforică (drojdie, țesuturi animale)

Acid D(−)-α-glicerin-fosforic + DPN ⇄ fosfodihidroxiacetonă + DPNH

b. Dehidrogenaza lactică (țesuturi animale)

Acid L(+)-lactic + DPN ⇄ acid piruvic + + DPNH

c. Dehidrogenaza alcoolilor (drojdie, unele țesuturi animale)

Alcooli (de ex. CH_3CH_2OH) + DPN ⇄ aldehide (CH_3CHO) + DPNH

d. Dehidrogenaza fosfatului de trioză (drojdie, țesuturi animale)

D-Gliceralaldehid-fosfat + DPN ⇄ acid fosfo-D-gliceric + DPNH

e. Dehidrogenaza malică (țesuturi animale, plante, bacterii)

Acid L-malic + DPN ⇄ acid oxalilacetic + + DPNH

f. Dehidrogenaza izocitrică (mult răspîndită) (Mn^{2+})

Acid izocitric + DPN ⇄ acid α-cetoglutaric + $+CO_2$ + DPNH

g. Dehidrogenaza L-glutamică (țesuturi vegetale)

Acid L-glutamic + H_2O + DPN (sau TPN) ⇄ ⇄ acid α-cetoglutaric + NH_3 + DPNH (sau TPNH)

h. Dehidrogenaza D-glucozei (globule roșii din sînge)

D-Glucoză + TPN ⇄ acid D-gluconic + TPNH

B. *Transhidrogenaze anaerobe fără coenzimă*

Reduc direct citocromul b și (experimental) albastrul-metilen

a. Dehidrogenaza α-glicero-fosfatului (insolubilă) (plante, animale, bacterii)

Acid L(+)-glicerin-fosforic ⇄ fosfat de 3-gliceralaldehidă

b. Hidrogenaza fumarică (răspîndită universal)

Acid succinic ⇄ acid fumaric (reacție din ciclul acidului citric)

c. Dehidrogenaza lactică (drojdie)

Acid L(+)-lactic ⇄ acid piruvic

d. Dehidrogenaza colinei (țesuturi animale)

Colină ⇄ betainaldehidă

2. *Transhidrogenaze aerobe*

Reacții: 1) $AH_2 + FAD \rightarrow A + FADH_2$

2) $FADH_2 + O_2 \rightarrow FAD + H_2O_2$

A. *Grupă prostetică: flavin-adenin-dinucleotida (FAD)*; atacă direct substratul (flavoproteine)

a. Xantin-oxidază (enzima lui Schardinger) (lapte, țesuturi animale)

Hipoxantină + FAD → Xantină + $FADH_2$

Xantină + FAD → Acid uric + $FADH_2$

Aldehide + FAD → Acizi + $FADH_2$

b. D-Aminoacid-oxidaze (țesuturi animale)

$RCH(CO_2H)NH_2 + O_2 \xrightarrow{FAD} RC(CO_2H)=NH + + H_2O_2$

c. L-Aminoacid-oxidaze (țesuturi animale)

$(RC(CO_2H)=NH + H_2O \rightarrow RCOCO_2H + NH_3)$

B. *Grupă prostetică FAD; acceptă hidrogen numai de la DPNH sau de la TPNH*

a. Diaforaza I — $DPNH + FAD \rightarrow DPN + FADH_2$

b. Diaforaza II (țesuturi animale) — $TPNH + FAD \rightarrow TPN + FADH_2$

C. *Grupa prostetică FMN; acceptă hidrogen de la TPNH* — $TPNH + FMN \rightarrow TPN + FMNH_2$

Enzima galbenă veche (Warburg) (globule roșii ale sîngelui) — Reduce albastrul-metilen (nu însă citocromul *c*)

3. *Transelectronaze*

A. *Transelectronaze anaerobe* — *Reacție:* $R + R'^{+} \rightleftarrows R^{+} + R'$

a. Reductaza citocromului *c* (în toate celulele anaerobe) — $FADH_2 + 2Cit \cdot Fe^{3+} \rightleftarrows FAD + 2Cit \cdot Fe^{2+} + 2H^{+}$

b. Reductaza citocromului *b* (în toate celulele anaerobe) — Catalizează reducerea citocromului *b* de către sistemul dehidrogenazelor fără coenzimă. (Citocromul *b* redus este oxidat de citocromul *c*, sub acțiunea unei alte enzime; poate fi oxidat încet și de O_2, fără o oxidază.)

B. *Transelectronaze aerobe* — *Reacție:*

Citocrom-oxidaza (oxidaza citocromului *c*) sau fermentul respirator roșu al lui Warburg. Grupă prostetică: citohemină (v. p. 598) (în toate celulele aerobe)

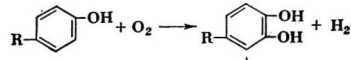
Cit. *c*. $Fe^{2+} + Cit.\ hem.\ Fe^{3+} \rightarrow Cit.\ c.\ Fe^{3+} + Cit.\ hem.\ Fe^{2+}$

$2\ Cit.\ hem.\ Fe^{2+} + {}^1/_2O_2 \rightarrow 2\ Cit.\ hem.\ Fe^{3+} + O^{2-}$

(Oxidează citocromul *c*. Citocrom-oxidaza redusă oxidează direct O_2.)

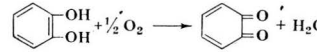
4. *Oxidaze*

a. Monofenol-oxidaze (tirosinaza) (ciuperci) (grupă prostetică: cupru)



Tirosină — Dopa-chinonă → Melanină

b. Polifenol-oxidaze (ciuperci, cartofi) (grupă prostetică: cupru)

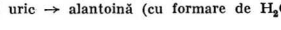


c. Oxidaza ascorbică (plante) (grupă prostetică: cupru) — Acid ascorbic → acid dehidroascorbic

d. Uricooxidaza (uricaza) (ficatul mamiferelor cu excepția primatelor; diptere; gasteropode) (grupă prostetică: zinc) — Acid uric → alantoină (cu formare de H_2O_2)

5. *Peroxidaze și catalaze* — *Enzime distrugătoare ale apei oxigenate*

a. Peroxidaze (aproape în toate celulele vegetale)



b. Catalaze (în toate celulele animale și vegetale)

$H_2O_2 \rightarrow H_2O + {}^1/_2O_2$

IV. Liaze și sintetaze

	Rup, respectiv creează, o legătură între doi atomi de carbon
1. *Carboliaze și carbosintetaze*	
A. *Carboxilaze și decarboxilaze* **Coenzimă: cocarboxilază** (tiamină-pirofosfat)	
a. Carboxilaza (drojdie, bacterii)	$CH_3COCOOH \rightarrow CH_3CHO + CO_2$
***b.* Oxidaza piruvică (țesuturi animale)** (necesită, pe lîngă cocarboxilază, coenzimă A și DPN)	$CH_3COCOOH + H_2O + CoA + DPN \rightleftarrows CH_3COCoA + DPNH$ (reacție din ciclul acidului citric)
c. Aminoacid-decarboxilaze (bacterii)	$R-CH(NH_2)COOH \rightarrow R-CH_2NH_2 + CO_2$ Există enzime specifice pentru lisină, tirosină, arginină, ornitină, acid glutamic etc. Decarboxilaza histidinei necesită tiamină-pirofosfat.
d. Decarboxilaza oxalo-succinică (toate celulele)	Acid oxalilsuccinic $\rightleftarrows$ acid α-cetoglutaric (reacție din ciclul acidului citric)
B. *Carboligaze*	
Carboligaza acetaldehidei (drojdie)	$R-CHO + OHC-CH_3 \rightarrow (-)R-CHOH-CO-CH_3$ (necesită tiamină-pirofosfat; v. p. 772)
C. *Aldolaze*	
a. Aldolaza (trioze-fosfat-liază) (drojdie, țesuturi animale și vegetale)	1,6-Difosfat de fructofuranoză $\rightleftarrows$ 2-fosfat de trioză („decondensarea aldolică" din fermentație și glicoliză)
b. Citrază (bacterii)	Acid acetic + acid oxalilacetic $\rightleftarrows$ acid citric (reacție din ciclul acidului citric)
2. *Hidrataze și dehidrataze*	
a. Fumarază	Acid fumaric + $H_2O \rightleftarrows$ acid (−)-malic (ciclul acidului citric)
b. Aconitază	Acid citric $\rightleftarrows$ acid aconitic $\rightleftarrows$ acid izocitric
c. Enolază (drojdie, multe țesuturi)	Acid 2-fosfogliceric $\rightleftarrows$ acid 2-fosfo-*enol*-piruvic + H_2O
3. *Liaze și sintetaze ale legăturii* C−N	
a. Aspartază (bacterii)	Acid asparagic $\rightleftarrows$ acid fumaric + NH_3

V. Izomeraze și racemaze

a. Oxo-izomeraza (epimeraza)	D-Glucopiranoză-6-fosfat $\rightleftarrows$ D-fructofuranoză-6-fosfat
b. Izomeraza fosfaților de trioze	D-Gliceralaldehidă-3-fosfat $\rightleftarrows$ dihidroxiacetonă-fosfat
c. Fosfo-gliceromutaza (*a*, *b* și *c*; se găsesc în cele mai variate țesuturi animale și vegetale)	Acid 2-fosfogliceric $\rightleftarrows$ acid 2-fosfogliceric (reacții în cursul fermentației și glicolizei)
d. Racemază lactică (țesuturi animale, bacterii)	Acid D-lactic $\rightleftarrows$ acid L-lactic
e. Racemaza alaninei (bacterii)	L-Alanină $\rightleftarrows$ D-Alanină

PARTEA VI

DOUĂ CLASE DE PRODUȘI NATURALI

Cercetarea compușilor organici naturali a constituit, încă de la început, unul din țelurile de căpetenie ale chimiei organice și nu a încetat pînă în prezent să trezească cel mai viu interes, atît teoretic cît și practic. Numărul imens de produși naturali cunoscuți și descoperirea necontenită a unor compuși noi în natură, apoi varietatea imprevizibilă a structurilor acestora dovedesc capacitatea de sinteză practic nelimitată a organismelor vii, mai ales a celor vegetale. În cartea de față, principalele grupe de produși naturali, cum sînt grăsimile, hidrații de carbon, α-amino-acizii, coloranții naturali, vitaminele, coenzimele, hormonii etc., au fost tratate la locul indicat prin structura lor, în cadrul clasificării sistematice a compușilor organici. Sînt însă două mari grupe de produși naturali de origine vegetală: *compușii cu schelet poliizoprenic* și *alcaloizii* (primii cuprinzînd hidrocarburi, alcooli, aldehide și cetone, iar ultimii compuși azotați, în cea mai mare parte heterociclici) a căror încadrare în clasificarea generală ar fi improprie unei expuneri unitare. Cu aceste două clase de compuși se ocupă această ultimă parte a prezentei cărți.

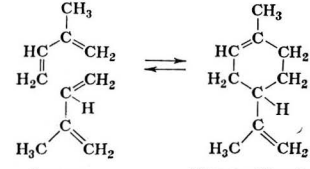
A. PRODUȘI NATURALI CU SCHELET POLIIZOPRENIC (IZOPRENOIDE)

Prezentare. Din cele mai variate materiale vegetale au fost izolate, încă de mult, numeroase hidrocarburi izomere cu formula moleculară $C_{10}H_{16}$, numite *terpeni*. Tot în plante se găsesc *sesquiterpeni* $C_{15}H_{24}$, *diterpeni* $C_{20}H_{32}$ și unii compuși (majoritatea oxigenați) derivînd de la *triterpeni* $C_{30}H_{48}$. *Carotinoidele*, de asemenea mult răspîndite în natură, sînt reprezentate, în marea lor majoritate, prin compuși cu molecule de 40 atomi de carbon, corespunzînd unor tetraterpeni. În sfîrșit, în regnul vegetal se întîlnesc destul de frecvent hidrocarburi macromoleculare cum sînt *cauciucul*, *gutaperca* și *balata*, care corespund formulei $(C_5H_8)_n$ (n fiind un număr mare) și care, prin urmare, pot fi cuprinse sub denumirea de *politerpeni*.

Este ușor de văzut că formulele moleculare de mai sus sînt multipli de 2, 3, 4, 6, 8 și n ai unei unități C_5H_8. O hidrocarbură volatilă (p. f. 34°) cu această formulă fusese obținută încă de mult prin distilarea uscată a cauciucului (Faraday, 1826; A. Bouchardat, 1837; W. A. Tilden, 1884) și numită

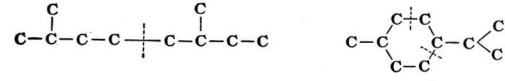
izopren (G. Williams, 1860). Structura izoprenului a fost definitiv stabilită de V. N. Ipatiev (1897).

S-a mai observat (în 1868) formarea de izopren, la trecerea uleiului de terebentină (a cărui componentă principală este un terpen, α-pinenul, $C_{10}H_{16}$), printr-un tub de fer încălzit la roşu. Alţi monoterpeni se comportă la fel (Tilden, 1884). Pe de altă parte, izoprenul încălzit la 280°, în tuburi de sticlă închise în flacără, se transformă, pînă la stabilirea unui echilibru, într-un terpen, *limonenul racemic* sau *dipentenul* (Bouchardat, 1878). Reacţia aceasta a fost interpretată corect (Ipatiev, 1897) ca o împreunare a două molecule de izopren, fără migrare de hidrogen, şi face deci parte din clasa de reacţii numite mai tîrziu sinteze dien:

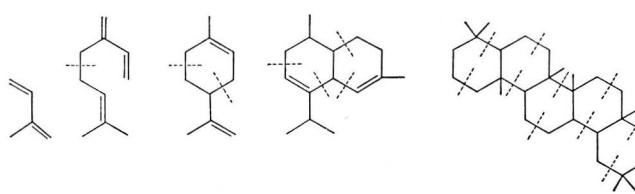


Izopren Limonen (Dipenten)

Din examinarea structurii terpenilor reiese că scheletul hidrocarbonat al acestor compuşi este compus din două unităţi de izopren, legate de obicei „cap la coadă" (dar în unele cazuri rare şi în alt mod):



Cercetarea terpenilor superiori (sesquiterpeni, diterpeni, triterpeni) a arătat că şi aceşti produşi naturali sînt construiţi din resturi de izopren:



Izopren — Un terpen aciclic (Mircen) — Un terpen monociclic (Limonen) — Un sesquiterpen (Cadinen) — Scheletul unui triterpen pentaciclic (β-Amirina)

S-a recunoscut astfel în „regula izoprenică" un principiu general al biosintezei vegetale (L. Ruzicka, 1921). Regula izoprenică a devenit o preţioasă călăuză în lucrările pentru stabilirea structurii terpenilor superiori, a deriva-

ţilor lor oxigenaţi, a carotinoidelor şi mai tîrziu a steroidelor. Este deci justificat numele de *izoprenoide* ce se dă tuturor compuşilor cu schelet poliizoprenic.

Regula izoprenică are totuşi un caracter pur formal. Lucrările biochimice moderne au arătat că izoprenul nu este ca atare un intermediar în biosinteza compuşilor cu schelet poliizoprenic. Această sinteză decurge de fapt prin intermediul unor compuşi oxigenaţi cu schelet izopentanic şi structură mai complicată decît a izoprenului (v. „Biosinteza izoprenoidelor").

I. TERPENOIDE

Hidrocarburile de origine vegetală numite terpeni se împart, după cum s-a mai spus, în *monoterpeni* (sau terpeni, $C_{10}H_{16}$), *sesquiterpeni* ($C_{15}H_{24}$), *diterpeni* ($C_{20}H_{32}$) şi *triterpeni* ($C_{30}H_{48}$). Afară de aceste hidrocarburi sînt mult răspîndiţi în natură derivaţi oxigenaţi ai lor (alcooli, aldehide, cetone, epoxizi şi acizi), uneori mai bogaţi sau mai săraci în hidrogen decît terpenii de bază, dar avînd acelaşi număr de atomi de carbon în molecule ca aceştia. Pentru toţi aceşti produşi naturali s-a introdus denumirea de *terpenoide*. Se disting deci *monoterpenoide* (sau mai simplu *terpenoide*), *sesquiterpenoide* etc.

Terpenii $C_{10}H_{16}$ se împart în trei clase: *terpeni aciclici* (cu trei duble legături), *terpeni monociclici* (cu două duble legături) şi *terpeni biciclici* (cu o singură dublă legătură). Sesquiterpenii apar de asemenea în forme aciclice şi ciclice, după cum se va arăta mai departe. În sfîrşit se cunosc numeroşi derivaţi oxigenaţi ai tuturor acestor grupe de terpeni.

Terpenoidele (C_{10}) şi sesquiterpenoidele (C_{15}) se găsesc în uleiurile eterice volatile, izolate din plante. Diterpenoidele (C_{20}) şi triterpenoidele (C_{30}) se obţin din gume şi răşini vegetale nevolatile. Numai puţine substanţe din această clasă sînt de origine animală (de ex. squalenul).

Uleiuri eterice. Încă din secolul al XVII-lea s-a observat deosebirea dintre uleiurile grase nevolatile, din plante, şi unele uleiuri distilabile cu vapori de apă, numite *uleiuri eterice* sau *uleiuri esenţiale*. Acestea se găsesc mai ales în flori, fructe şi frunze şi mai rar în lemne (de ex. lemnele de camfor şi de santal). Din cauza mirosului lor plăcut, uleiurile eterice sînt utilizate pe scară largă în industria parfumurilor.

Metoda obişnuită pentru izolarea uleiurilor eterice constă în distilarea plantelor sau părţilor de plantă, cu vapori de apă. Unele uleiuri eterice nu suportă acest tratament şi de aceea se extrag cu dizolvanţi, ca eterul de petrol, benzenul, tetraclorura de carbon etc.

Un procedeu dînd bune rezultate (pentru flori de iasomie şi de tuberoză) este extragerea cu grăsimi (enfleurage, practicat la Grasse, în Franţa de Sud). Florile se aşază pe suprafeţe netede, unse cu o grăsime animală solidă, şi se înnoiesc de attea ori pînă ce grăsimea se saturează cu uleiul eteric. Uleiul eteric se extrage apoi din grăsime cu alcool.

Numărul uleiurilor eterice fabricate în scopuri practice trece de o mie. În tabela 32 este redată compoziţia citorva dintre ele. După cum se vede, uleiurile eterice sînt amestecuri complicate de numeroase substanţe. Compoziţia uleiurilor eterice variază mult, nu numai cu specia botanică, dar şi cu regiunea şi clima în care creşte planta.

Uleiurile eterice se utilizează fie ca atare, fie se separă în componente, care apoi se amestecă cu alte substanţe pentru obţinerea parfumurilor. Izolarea diverselor componente se face prin distilare, mai ales atunci cînd este vorba de terpeni, sau prin cristalizare, în cazul derivaţilor oxigenaţi solizi. Uneori se aplică metode chimice. Astfel, alcoolii primari se izolează cu ajutorul combinaţiei pe care o formează cu clorura de calciu (aşa se obţine geraniolul, din

uleiurile de iarbă de lemon şi de citronela; citronelolul nu formează o asemenea combinaţie). Aldehidele se izolează cu ajutorul combinaţiei bisulfitice (de ex. citralul din uleiul de lămîie sau din uleiul de iarbă de lemon) etc.

În afară de terpeni şi camfori, unele uleiuri eterice conţin şi combinaţii aromatice, cum sînt eugenolul şi alţi eteri fenolici înrudiţi cu el (vol. I), apoi aldehida cinamică etc. Remarcabilă este apariţia indolului şi a esterului acidului antranilic, în unele uleiuri eterice. Aceste combinaţii azotate influenţează în mod favorabil aroma uleiurilor eterice şi se adaugă uneori şi în parfumurile artificiale sau sintetice.

Tabela 32

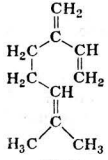
Compoziţia cîtorva uleiuri eterice

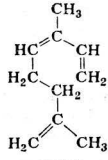
Ulei de:	Izolat din:	Componente principale:
Anason	Fructe de anason (*Pimpinella anisum*)	Anetol (80—90%)
Bergamot	Cojile fructelor de portocal, *Citrus aurantium* subspecia Bergamia (Sicilia)	Acetat de (—)-linalil, (—)-linalool, nerol, terpineol, bergapten, (—)-pinen, (—)-camfen, (+)-limonen, bisabolen
Cananga sau ylang-ylang	Flori de *Cananga odorata* (Filipine, Java, Madagascar)	(—)-Linalool, geraniol, nerol, eter metilic al *p*-cresolului, eugenol, izoeugenol, safrol, acetat de benzil, cadinen, farnesol
Chimen	Fructe de *Carum carvi*	Carvonă (50—60%), (+)-limonen, dihidrocarvonă, dihidrocarveol, carveol
Citronela	Iarbă de *Cymbopogon nardus* (Ceylon şi Java)	Hidrocarburi (10—15%: camfen, dipenten, (—)-limonen), metilheptenonă, (+)-citronelol, (—)-borneol, geraniol, nerol, acetat de geranil, acetat şi butirat de (+)-citronelil
Iarbă de lemon	*Cymbopogon flexuosus* (India)	Citral (70—85%), metilheptenonă, nerol, farnesol, geraniol, dipenten, dodecil-aldehidă
Levănţică	Flori de *Lavendula officinalis*	Acetat de linalil (30—60%), butirat de linalil, linalool, geraniol liber şi esterificat, cumarină, cineol, valeraldehidă
Molură (Fenchel)	Sămînţă de molură (*Foeniculum vulgare*)	Anetol (50—60%), fenchonă, (+)-pinen, camfen, α-felandren, dipenten
Neroli sau flori de portocal amar	*Citrus bigaradia risso* (Franţa sudică, Spania)	Hidrocarburi (27%: pinen, camfen, dipenten), (—)-linalool (30%), geraniol, nerol, acetaţi de linalil, geranil şi neril, farnesol, nerolidol, indol (sub 0,1%), esterul metilic al acidului antranilic (pînă la 16%)
Trandafir	Flori de *Rosa damascena* (Bulgaria) şi *Rosa centifolia* (Franţa de Sud)	Geraniol, nerol şi (—)-citronelol (împreună 66—74%), fenil-etil-alcool (1%; pînă la 50%, în uleiul extras din ape), citronelal, citral, nonil-aldehidă, eugenol
Valeriană	Odolean (*Valeriana officinalis*)	Acid butiric, acid valerianic, (—)-camfen, (—)-pinen, (—)-borneol, valerianat de bornil

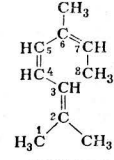
Cercetarea monoterpenoidelor a preocupat, la sfîrşitul secolului al XIX-lea şi începutul secolului al XX-lea, pe numeroşi cercetători, ca O. Aschan, V. B. Markovnikov, A. Reformatsky, G. Wagner, L. A. Ciugaev, N. Kijner, S. Namiotkin, F. W. Semmler, F. Tiemann, A. Baeyer, J. Bredt, O. Wallach, H. Meerwein, P. Barbier, W. H. Perkin, J. L. Simonsen şi alţii. Cunoaşterea sesqui-, di- şi triterpenoidelor se datoreşte, în primul rînd, lucrărilor lui L. Ruzicka (după 1920). Cu toate că monoterpenoidele au structuri relative simple, lucrările din acest domeniu au prezentat la vremea lor dificultăţi considerabile, din cauza uşurinţei cu care se produc anumite transpoziţii moleculare, descoperite şi studiate pentru prima oară în această clasă de compuşi. O altă dificultate, întîmpinată în special la terpenoidele superioare şi la steroide, provine din prezenţa mai multor atomi de carbon asimetrici, ceea ce dă naştere unor izomerii şi unor efecte de conformaţie complicate. Domeniul compuşilor cu schelet izoprenic a constituit şi constituie încă un vast cîmp de experienţe pentru metodele şi teoriile chimiei organice.

1. MONOTERPENOIDE ACICLICE

Hidrocarburi. În natură au fost găsiţi doi terpeni aciclici (avînd deci trei duble legături în moleculă), *mircenul*, în uleiul de *Myrcia acris* şi în alte uleiuri eterice, şi *ocimenul*, în frunzele de busuioc *(Ocimum basilicum)* şi în alte plante.


Mircen


Ocimen


Aloocimen şi neoaloocimen

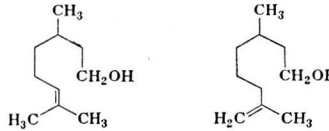
Mircenul se obţine prin piroliza β-pinenului, iar ocimenul prin piroliza α-pinenului (v. formulele p. 814) (B. A. Arbuzov, 1934). În condiţiile acestei reacţii din urmă, ocimenul se izomerizează în *aloocimen*, în care cele trei duble legături sînt conjugate. În condiţii de reacţie puţin diferite se obţine, alături de aloocimen, şi un stereoizomer al său, *neoaloocimenul*.

Prin studiul sintezelor dien ale acestor hidrocarburi, cu diferite filodiene, s-a stabilit că aloocimenul este 2,6-dimetil-2,4,6-octatriena cu configuraţie *trans* la dublele legături din poziţiile 4 şi 6, în timp ce în neoaloocimen dublele legături au configuraţia 4-*trans*-6-*cis* (K. Alder, 1957). Neoaloocimenul se transformă sub acţiunea catalitică a iodului în aloocimen.

Alcooli şi aldehide cu o singură dublă legătură. *Citronelolul*, $C_{10}H_{20}O$, levogir, a fost izolat, amestecat cu puţin geraniol, de care este greu de separat, din uleiul de trandafir *(Rosa damascena)*, sub numele de *rodinol*, şi mai tîrziu din uleiul de muşcată *(Pelargonium odoratissimum)*. (+)-Citronelolul se găseşte de asemenea în natură, în uleiul de citronela (v. tabela 32). Citronelolul

(dextrogir) pur a fost obținut din aldehida corespunzătoare, citronelalul, prin reducere cu amalgam de sodiu și acid acetic. Citronelolul este mult apreciat în parfumerie.

Citronelolul este un amestec a doi izomeri, cu proprietăți mult asemănătoare și, de aceea, foarte greu de separat:



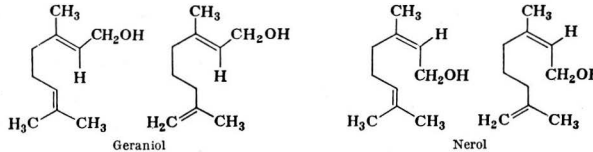
Forma izopropilidenică Forma izopropenilică

Citronelol

Oxidarea citronelolului cu ozon și cu alți agenți oxidanți duce la acetonă și formaldehidă, ceea ce situează dublele legături în modul indicat în formulele de mai sus. La aceeași concluzie s-a ajuns și prin aplicarea metodelor fizice. Proporția celor doi izomeri variază cu originea produsului natural, forma izopropilidenică predomină de obicei, depășind uneori 80%. O izomerie similară s-a observat la toate celelalte terpenoide aciclice. (Un alt exemplu, v. la ocimen p. 787 și 814.)

Citronelalul (rodinalul), $C_{10}H_{18}O$, aldehida corespunzînd citronelolului, se găsește relativ rar în natură; în formă dextrogiră apare în uleiul de citronela de Ceylon, iar în formă levogiră în uleiul aceleiași plante din Java și în uleiul pinului de Jeffrey, nord-american.

Alcooli și aldehide cu două duble legături. *Geraniolul*, $C_{10}H_{18}O$ (p. f. 229—230°) și *nerolul* (p.f. 225—226°) sînt izomeri *cis-trans*, căci dau aceiași produși de oxidare. Fiecare, la rîndul său, este un amestec de forme izopropilidenice și izopropenilice:



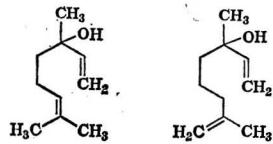
Geraniol Nerol

Se atribuie nerolului formula *cis*, din cauză că se ciclizează cu viteză de circa zece ori mai mare decît geraniolul, dînd α-terpineol (v. mai departe). Nerolul se obține din geraniol prin încălzire cu etoxid de sodiu.

Geraniolul este componenta principală a uleiului de trandafir, de mușcată, de citronela și se găsește în numeroase alte uleiuri eterice. Nerolul se

izolează din uleiul de neroli și din uleiul de bergamot. În natură se întîlnesc și diverși esteri ai acestor alcooli. Atît geraniolul cît și nerolul sînt optic inactivi; au miros de trandafir.

Linaloolul (p.f. 198—199°) este un alcool terțiar, izomer cu geraniolul și nerolul:



Linalool

Linaloolul conține un atom de carbon asimetric; în consecință există doi enantiomeri, ambii mult răspîndiți în natură. (—)-Linaloolul se găsește în uleiul de linaloe (din lemnul unui arbore crescînd în America centrală) și, atît liber cît și esterificat, în uleiurile de ylang-ylang, trandafir, bergamot și levănțică; (+)-linaloolul a fost izolat din uleiurile de coriandru și de portocal. Linaloolul se izomerizează ușor în geraniol sub influența acizilor (transpoziție alilică; v. mai departe). Comportarea chimică a linaloolului este dominată de această reacție de izomerizare; astfel, oxidarea linaloolului cu acid cromic duce la citral. Din cauza ușurinței cu care se transpune linaloolul, nu se pot obține derivați solizi ai săi (de ex. alofanați), cum dau geraniolul și nerolul. *Acetatul de linalil*, întîlnit adesea în uleiurile eterice (v. tabela 32), a fost preparat din combinația sodată a linaloolului și anhidridă acetică.

Citralul, $C_{10}H_{16}O$, aldehida corespunzînd geraniolului, apare, ca și acest alcool, în două forme izomere *cis-trans*, numite *citral a* (geranial) și *citral b* (neral). Produsul natural este un amestec al ambelor forme (Barbier și Bouveault, 1894; Tiemann), fiecare din ele fiind un amestec de doi izomeri de tipul izopropiliden-izopropenil.

Citralul, cea mai importantă combinație din grupa terpenoidelor aciclice, se găsește în numeroase uleiuri eterice, printre care vom menționa numai uleiul de lămîie și uleiul de iarbă de lemon; fracțiunea aldehidică a celui din urmă conține 90% citral *a*.

Separarea citralului *a* de citralul *b* se efectuează cel mai bine cu bisulfit de sodiu, cu care cel dintîi se combină mai repede. De asemenea, citralul *a* se condensează mai repede cu acidul cianacetic (v. mai departe) decît izomerul său; reacția aceasta a fost utilizată pentru a obține citral *b* pur. Cei doi citrali izomeri pot fi obținuți în stare pură prin oxidarea geraniolului, respectiv a nerolului.

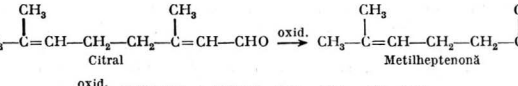
Cei doi citrali au constante fizice mult asemănătoare: citralul *a* p.f. 118—119°/20 mm (semicarbazona, p.t. 164°); citralul *b* p.f. 117—118°/20 mm (semicarbazona, p.t. 171°). Prin oxidarea celor doi citrali se obțin *acizii gera-*

nici izomeri. Oxidarea se efectuează cel mai bine cu oxid de argint sau prin transformare în oximă → nitril → acid (vol. I, „Oximele").

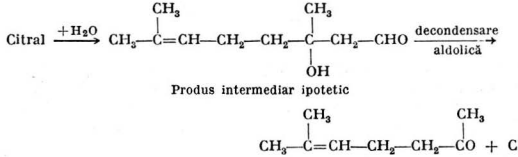
Structura și comportarea chimică a terpenoidelor aciclice. Structura terpenoidelor aciclice a fost determinată prin reacții de degradare și prin transformarea principalilor reprezentanți unii în alții.

1. Geraniolul se obține din citral, prin reducere cu amalgam de sodiu în soluție acetică. Invers, citralul se formează din geraniol, prin oxidare. Ambele combinații au deci același schelet, iar dublele legături se află în aceleași loc; deosebite sînt numai grupele funcționale.

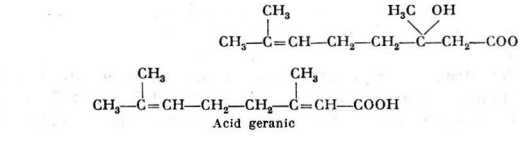
2. Citralul conține două duble legături, ceea ce se deduce din adiția bromului și din refracția moleculară. Locul dublelor legături a fost stabilit prin oxidare cu acid cromic, care duce la *metilheptenonă* și, prin oxidarea mai înaintată a acesteia, la acid levulic:



Metilheptenona se poate obține din citral și pe altă cale, anume prin încălzire cu carbonat de potasiu, care produce o „decondensare aldolică":



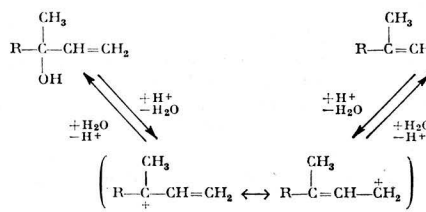
3. *Acidul geranic*, un derivat apropiat al citralului și al geraniolului, se formează din aceste două combinații prin oxidare. Acidul geranic a fost sintetizat pornindu-se de la metilheptenonă cu ajutorul reacției Reformatsky:



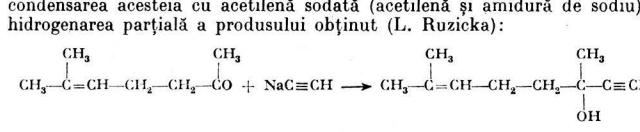
Acidul geranic a fost transformat în citral, prin distilarea sării sale de calciu cu formiat de calciu. Pe de altă parte, acidul geranic a fost transformat în citronelol prin reducerea esterului său, cu sodiu și alcool, după metoda Bouveault-Blanc. În această reacție se hidrogenează și legătura dublă din poziția α, a carboxilului. Citronelolul trece prin oxidare în citronelal și se formează din această aldehidă prin reducere. În sfîrșit, citralul adiționează în prezența oxidului de platină un mol de hidrogen și dă geraniol, sau doi moli de hidrogen, și trece în citronelol. În modul acesta s-au stabilit înrudirile structurale dintre derivații oxigenați cu o singură dublă legătură și cei cu două legături duble.

4. Linaloolul se transformă relativ ușor în geraniol, izomer cu el. Așa de exemplu, la încălzirea linaloolului cu anhidridă acetică se formează acetații de nerol și geraniol, alături de alți compuși. Izomerizarea aceasta se produce în general sub acțiunea reactivilor acizi. Așa se explică formarea unei anumite cantități de citral, la oxidarea linaloolului cu dicromat de potasiu și acid sulfuric. La fel geraniolul poate fi parțial izomerizat în (±)-linalool, prin încălzire în autoclavă, cu apă, la 200°.

Izomerizarea linaloolului în geraniol este o transpoziție alilică tipică (vol. I) și se datorește apariției intermediare a unui cation alilic:



5. Linaloolul a fost sintetizat pornindu-se de la metilheptenonă, prin condensarea acesteia cu acetilenă sodată (acetilenă și amidură de sodiu) și hidrogenarea parțială a produsului obținut (L. Ruzicka):

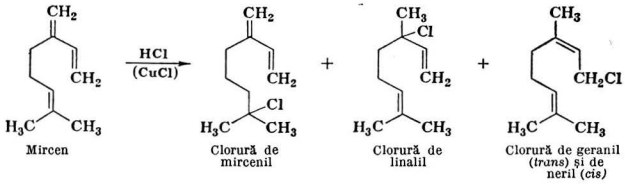


Linalool

Reacția aceasta este în același timp și o sinteză a geraniolului fiindcă, după cum s-a spus, linaloolul poate fi transformat în geraniol.

Sinteze tehnice. Linaloolul, geraniolul și nerolul se obțin din mircen, care la rîndul lui se formează la piroliza β-pinenului (v. acolo).

Mircenul adiționează HCl uscat, la −10°, și dă un amestec de cloruri. Reacția este catalizată de săruri cuproase:

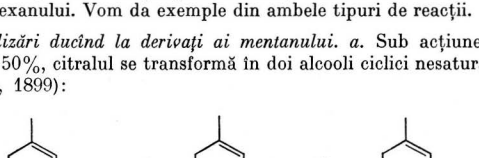


Clorura de linalil se transformă, la conservare, în clorură de geranil. Prin reacție cu acetat de sodiu, în prezență de săruri cuproase, clorura de linalil trece în acetat de linalil. În absența completă a cuprului se formează acetat de geranil și de neril. Prin saponificare se obțin linalool, respectiv geraniol. Din geraniol se obține prin oxidare citral. Pentru scopuri tehnice, se obține citral și printr-o sinteză totală, pornind de la acetonă și acetilenă.

Compușii sintetici obținuți industrial pe această cale sînt optic inactivi; mirosul lor nu diferă însă de al celor naturali.

Ciclizarea terpenoidelor aciclice. Terpenoidele aciclice se transformă ușor sub influența unor catalizatori acizi în compuși ciclici. Reacțiile acestea de ciclizare pot avea loc în două moduri diferite, unul ducînd la derivați ai mentanului (1-metil-4-izopropilciclohexan), celălalt la derivați ai 1,1,3-trimetilciclohexanului. Vom da exemple din ambele tipuri de reacții.

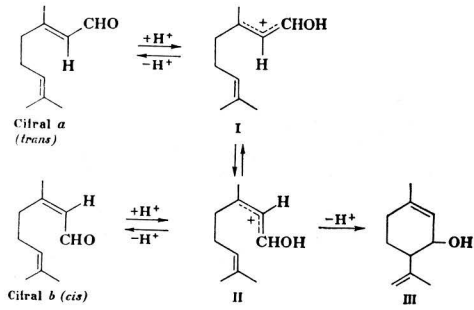
1. *Ciclizări ducînd la derivați ai mentanului. a.* Sub acțiunea acidului sulfuric de 50%, citralul se transformă în doi alcooli ciclici nesaturați izomeri (A. Verley, 1899):



În mod similar, citronelalul se ciclizează la izopulegol (v. formularea la izopulegol).

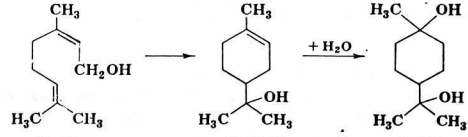
La ciclizarea citralului apare intermediar un cation conjugat, ce ia naștere prin fixarea unui proton la oxigenul carbonilic. Este probabil că cei doi citrali stereoizomeri dau naștere la doi cationi conjugați diferiți. Cum numai cationul II, provenit din citralul *b*, se poate cicliza, cum pe de altă parte citralul natural conține citral *a* în proporție mai mare decît citral *b*, este

probabil că reacția lentă, determinantă de viteză, este izomerizarea I ⟶ II, în timp ce reacția de ciclizare ducînd la alcoolul III este rapidă (L. Ruzicka, 1956):

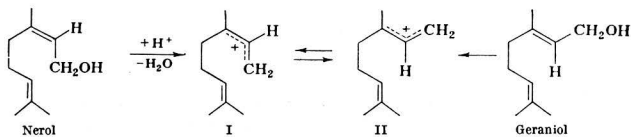


Așa se explică faptul că citralul se ciclizează de circa 500 ori mai încet decît citronelalul, în care legătura C^6-C^7 se bucură de rotație liberă.

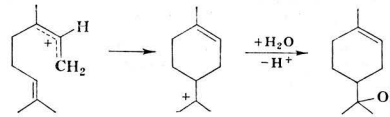
b. Linaloolul, nerolul și, ceva mai greu, geraniolul se ciclizează cînd sînt tratați cu acizi minerali diluați sau cu un amestec de acid sulfuric și acid formic sau acetic, dînd *α-terpineolul*. Cum acest alcool din urmă adiționează ușor apă, tot sub acțiunea acizilor diluați, dînd *terpinul*, se formează în condiții puțin diferite și acest glicol:



Linaloolul și nerolul dau naștere aceluiași ion alilic I, în timp ce geraniolul formează probabil ionul izomer II, care se izomerizează încet în ionul I (L. Ruzicka):



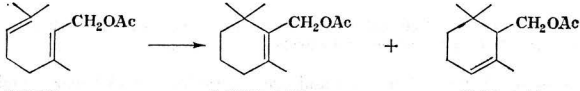
Reacția de ciclizare propriu-zisă are loc în ionul I:



I

2. *Ciclizările de tip ononic* se produc (de asemenea sub influența catalizatorilor acizi) atunci cînd grupa funcțională este protejată, așa încît formarea de derivați ai mentanului să nu poată avea loc.

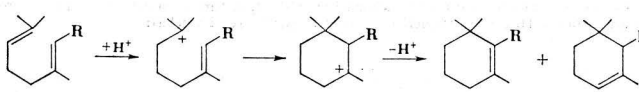
a. Astfel acetatul de geranil se transformă sub acțiunea acidului sulfuric sau fosforic într-un amestec de acetați ai *α-ciclogeraniolului* și *β-ciclogeraniolului*, din care se pot apoi izola acești alcooli ciclici, prin hidroliză:



Geraniol (acetat) — β-Ciclogeraniol (acetat) — α-Ciclogeraniol (acetat)

b. Și citralul se poate cicliza în mod asemănător, dacă se protejează în prealabil grupa aldehidică, prin condensare cu anilină sau cu acid cianacetic. Grupa aldehidică se regenerează după reacția de ciclizare prin hidroliză, obținîndu-se un amestec de *α-* și *β-ciclocitrali*, analogi cicloge-raniolilor.

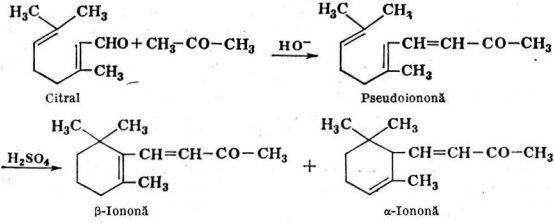
Reacțiile de ciclizare de tip ononic au un mecanism ionic. Întîi se formează, prin adiția unui proton la o dublă legătură, un carbocation terțiar stabil (I). Prin adiția intramoleculară a acestuia la dubla legătură vecină în spațiu se formează carbocationul II, care poate elimina protonul din două poziții vecine. Aceasta explică apariția celor două forme izomere α și β, în produsul de reacție:



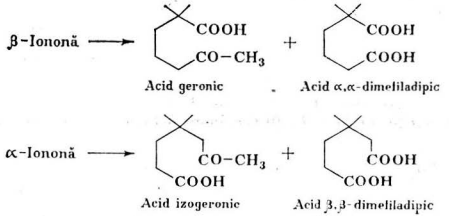
I II β α

c. Ionone. Citralul se condensează cu acetona, în condiții bazice slabe (cu hidroxid de bariu etc.), și dă *pseudoionona* (Tiemann, 1893). S-a do-

vedit că cei doi citrali dau două pseudoionone diferite, izomere. Cu acid sulfuric, pseudoiononele se ciclizează dînd un amestec de α- şi β-*iononă*:

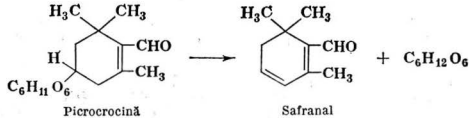


Cele două ionone pot fi separate cu ajutorul combinaţiilor bisulfitice, aceea a α-iononei fiind mai greu solubilă în soluţie de clorură de sodiu. Cele două ionone pot fi obţinute în stare pură pornind de la α- respectiv β-ciclocitrali, prin condensare cu acetonă. Structura iononelor a fost stabilită prin degradare oxidativă cu permanganat; aceasta duce în cazul β-iononei la *acid geronic* şi *acid α,α-dimetiladipic*, iar în cazul α-iononei la *acid izogeronic* şi *acid β,β-dimetiladipic*:

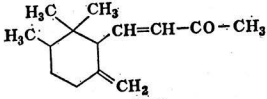


α-Ionona are p.f. 127°/12 mm, iar β-ionona 134°/12 mm. Ambele au miros de toporaşi sau micşunele *(Viola odorata)* şi se întrebuinţează în mari cantităţi la fabricarea de parfumuri. β-Ionona a fost găsită şi în natură, într-un ulei eteric.

Safranalul. În safran se găseşte o glucozidă cu gust amar, *picrocrocina*. Cu acizii combinaţia aceasta se desface în D-glucoză şi *safranal*:



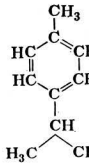
Structura safranalului (dehidrociclocitral) a fost stabilită prin hidrogenare parţială, care duce la β-ciclocitral. Mirosul safranului se datoreşte safranalului.

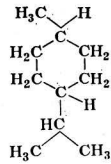

γ-Ironă

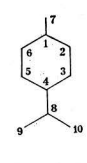
Irona. Principiul cu miros de toporaşi din „rădăcina de micşunea" (rădăcină de *Iris florentina, I. germanica* şi *I. pallida*), important pentru industria parfumeriei, a prezentat mari greutăţi cercetării chimice. S-a dovedit în sfîrşit (Ruzicka, 1940; Bachmann, 1947) că irona este o cetonă cu formula $C_{14}H_{22}O$, putînd exista în trei forme, α, β şi γ (primele două corespunzînd 6-metil-α- şi 6-metil-β-iononelor, iar γ-irona avînd formula alăturată), fiecare din ele existînd în mai multe modificaţii stereoizomere.

2. MONOTERPENOIDE MONOCICLICE

Combinaţiile din această clasă conţin acelaşi schelet ca *p-cimenul* (*p*-metil-izopropilbenzenul) sau ca *p-mentanul* (1-metil-4-izopropilciclohexanul). Hidrocarbura aceasta din urmă serveşte ca bază a nomenclaturii.

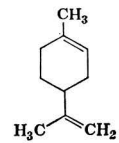

Cimen, $C_{10}H_{14}$

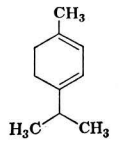

p-Mentan, $C_{10}H_{20}$

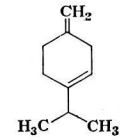

Numerotarea poziţiilor

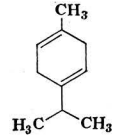
Terpenii monociclici din natură au toţi formula $C_{10}H_{16}$ şi sînt deci *mentadiene*.

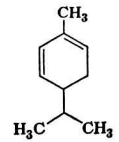
Teoretic sînt posibile 14 mentadiene. Dintre acestea se găsesc în natură, în mod sigur, şapte, iar a opta (β-terpinenul) însoţeşte probabil întotdeauna α-terpinenul.

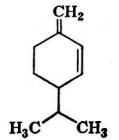

Limonen (1,8-Mentadienă)

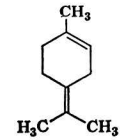

α-Terpinen (1,3-Mentadienă)

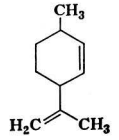

β-Terpinen (1(7),3-Mentadienă)


γ-Terpinen (1,4-Mentadienă)


α-Felandren (1,5-Mentadienă)


β-Felandren (1(7),2-Mentadienă)


Terpinolen (1,4(8)-Mentadienă)

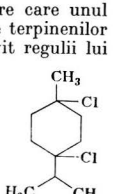

2,8-Mentadienă

Terpeni monociclici. *Limonenul* se numără, împreună cu pinenul, printre terpenii cei mai răspîndiți. Se găsește în natură ca (+)-limonen, ca (−)-limonen și ca (±)-limonen, numit și *dipenten.* (+)-Limonenul se izolează din uleiul de coji de portocale și de lămîi, din uleiurile de bergamot, de chimen, de țelină etc. (−)-Limonenul a fost identificat în uleiul de ace de brad și de molid, în uleiul de mentă rusească și în unele uleiuri de terebentină; p.f. 176°, $[\alpha]_D$ circa ± 125°. Amîndoi izomerii au miros plăcut de lămîie.

Cu bromul, limonenii formează prin adiție cîte o tetrabromură, cu p. t. 104°, fiecare rotind în același sens cu izomerul din care provine.

Dipentenul se găsește în uleiurile de camfor, de iarbă de lemon, de bergamot și în multe altele. Se poate obține din (+)- sau din (−)-limonen, prin racemizare la 250°, și din pinen sau din camfen, prin izomerizare la aceeași temperatură. Dipentenul se formează și prin distilarea distructivă a cauciucului, alături de izopren și de alți produși de descompunere. Dipentenul fierbe la 176°; tetrabromura sa are p.t. 125° și este, fireşte, inactivă.

Sub numele de *terpineni* se cuprind trei terpeni care dau prin adiție de acid clorhidric uscat aceeași diclorură, 1,4-diclormentanul, cu formula alăturată; acesta există în forma a doi izomeri geometrici, dintre care unul este lichid, iar celălalt solid (p.t. 51—52°). Privind formulele terpinenilor se vede că adiția acidului clorhidric trebuie să aibă loc, potrivit regulii lui Markovnikov, în așa mod încît clorul să se lege în pozițiile 1 și 4, dînd naștere aceleiași dicloruri.



1,4-Diclormentan

α-Terpinenul se găsește amestecat cu γ-terpinen, și poate cu puțin β-terpinen, în unele uleiuri eterice (măghiran, coriandru). γ-Terpinenul se găsește uneori singur. Amestecul celor doi terpineni, α și γ, se poate obține și artificial, din alți terpeni, de ex. din pinen, din dipenten, din felandren etc. prin încălzire cu acid sulfuric și alcool (izomerizare) sau din terpinhidrat, terpineol și cineol cu acid sulfuric diluat (deshidratare și izomerizare). Neconținînd atomi de carbon asimetrici, terpinenii nu sînt optic activi.

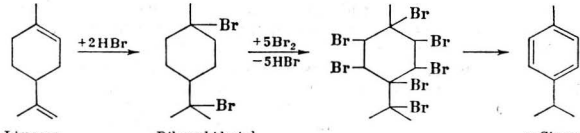
α-Felandrenul dextrogir a fost izolat din uleiul de molură *(Foeniculum vulgare)* și din uleiul de elemi-manila. α-Felandrenul levogir se găsește în uleiul de *Eucalyptus amigdalina.* β-*Felandrenul*, în forma dextrogiră, a fost găsit în uleiul de mărăraș *(Phellandrium aquaticum).*

Terpinolenul (inactiv) a fost obținut mai de mult, pe cale artificială, din pinen și din alți derivați terpenici, prin încălzire cu acizi și a fost identificat mai tîrziu și în unele uleiuri eterice, cum este uleiul de elemi-manila.

2,8-*Mentadiena* a fost izolată în stare impură din uleiul de *Chenopodium ambrosioides var. anthelminticum* și formează o tetrabromură cu p.t. 117°.

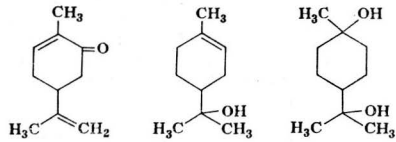
Structura terpenoidelor monociclice. Structura terpenilor din această clasă a fost determinată prin reacții de degradare, prin transformări în derivații oxigenați înrudiți, în parte și prin sinteze. Vom alege ca exemple cîteva dintre reacțiile care au servit la stabilirea structurii limonenului (Wallach, Goldschmidt, Tiemann și Semmler).

1. Scheletul limonenului a fost determinat prin transformare în *p*-cimen. Cum metoda dehidrogenării catalitice nu se cunoştea încă, transformarea aceasta a fost realizată prin bromurare şi eliminare de halogen cu metale:



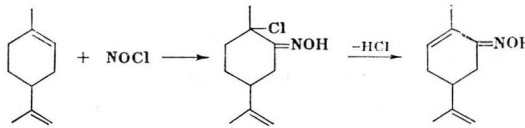
Limonen — Dibromhidratul limonenului — *p*-Cimen

2. Urmează să se mai stabilească locul celor două duble legături ale moleculei. Pentru aceasta s-au folosit relaţiile dintre limonen şi următorii trei terpeni oxigenaţi:



Carvonă — α-Terpineol — Terpin

Înrudirea dintre limonen şi carvonă a fost stabilită prin intermediul *nitrozo-clorurii limonenului*, obţinută din această hidrocarbură şi clorură de nitrozil, în modul cunoscut (vol. I). Prin tratarea nitrozo-clorurii cu hidroxid de potasiu alcoolic, ea elimină acid clorhidric şi dă oxima carvonei:



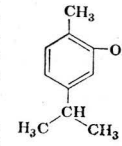
Limonen — Nitrozo-clorură — Carvon-oximă

Prin saponificarea carvon-oximei se obţine carvona. Dacă se porneşte, în această reacţie, de la (+)-limonen, se formează (−)-carvona.

Din aceste transformări rezultă că: *a.* la reacţie a luat parte numai una din legăturile duble ale limonenului; cealaltă legătură dublă a rămas neatinsă şi are aceeaşi poziţie în limonen şi în carvonă; *b.* unul dintre atomii de carbon ai acelei duble legături a limonenului, care a reacţionat, este identic cu atomul de carbon al grupei carbonil din carvonă.

3. Locul ocupat de grupa carbonil, în carvonă, este uşor de stabilit: prin încălzire cu acid fosforic, carvona trece într-un fenol, izomer cu ea, *carvacrolul*, un derivat al *p*-cimenului, în care poziţia hidroxilului este cunoscută. Aşadar grupa carbonil a carvonei se află în poziţia 2.

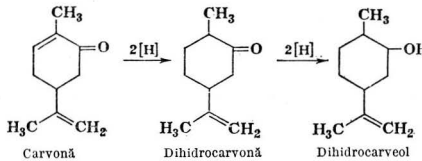
4. Una dintre dublele legături ale carvonei este conjugată cu carbonilul: această dublă legătură se poate hidrogena uşor cu hidrogen în stare născîndă, ceea ce nu se întîmplă decît la cetonele α,β-nesaturate. Pe de altă parte, din cauza conjugării acestei duble legături cu carbonilul, se produce o exaltaţie a refracţiei moleculare.



Carvacrol

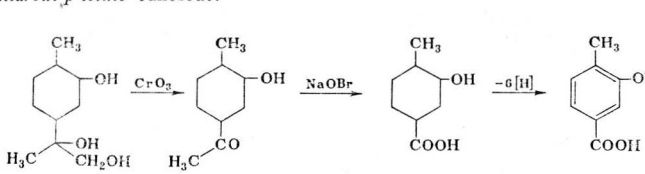
Această dublă legătură este deci situată fie în 6, fie în 3. Vom vedea mai departe cum s-a făcut alegerea între aceste două posibilităţi.

5. A doua dublă legătură a carvonei este mai depărtată de carbonil. Locul acestei duble legături s-a stabilit în modul următor: prin tratare blîndă cu zinc şi un hidroxid alcalin, s-a hidrogenat dubla legătură conjugată cu carbonilul, obţinîndu-se *dihidrocarvona*. Această cetonă a fost apoi transformată, prin hidrogenare cu sodiu şi alcool, într-un alcool secundar, *dihidrocarveolul*:



Carvonă Dihidrocarvonă Dihidrocarveol

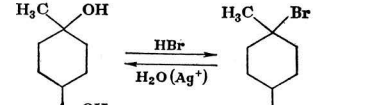
Dihidrocarveolul mai conţine o dublă legătură. Aceasta poate fi oxidată cu permanganat de potasiu, în soluţie diluată, şi se obţine *un mentantriol*, care oxidat mai departe cu acid cromic dă *o hidroxi-cetonă*. La rîndul ei, această cetonă dă prin oxidare cu hipobromit de sodiu (p. 7) *acidul metil-hidroxi-ciclohexan-carboxilic*, care prin dehidrogenare cu brom trece în *acidul hidroxi-p-toluic* cunoscut:



Mentantriol Hidroxi-cetonă Acid metil-hidroxi-ciclohexan-carboxilic Acid hidroxi-*p*-toluic

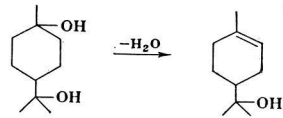
Din aceste reacții de degradare rezultă că: *a.* dubla legătură se află în catena laterală (căci acidul aromatic obținut ca produs final conține o singură grupă OH, provenită din atomul de oxigen al carvonei); *b.* dubla legătură nu se poate afla între pozițiile 4 și 8 (căci în acest caz produsul rezultat după îndepărtarea catenei laterale izopropilice ar trebui să conțină o grupă OH în poziția 4 față de CH_3). Deci dubla legătură nu poate fi decît în poziția 8—10.

6. Locul celeilalte duble legături a limonenului a fost determinat prin stabilirea înrudirii cu terpinul și cu α-terpineolul. Terpinul este un glicol diterțiar, care se transformă prin tratare cu acid bromhidric în *dibromhidratul limonenului*, același care se obține din limonen și HBr. Pe de altă parte, dibromhidratul limonenului se transformă în terpin prin reacție cu acetat de argint și saponificarea diesterului obținut:



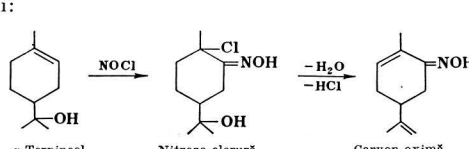
Terpin — Dibromhidratul limonenului

7. Terpinul se transformă ușor în α-terpineol prin eliminarea unei molecule de apă, cu acid sulfuric diluat. α-Terpineolul conține deci o grupă de alcool terțiar (în același loc ca una din grupele OH ale terpinului) și o dublă legătură:



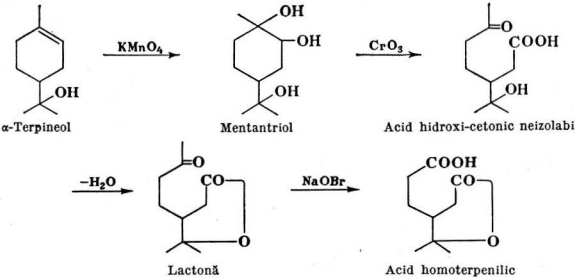
Terpin — α-Terpineol

8. Dubla legătură din α-terpineol ocupă același loc ca una din dublele legături ale limonenului. Aceasta rezultă din faptul că α-terpineolul poate fi transformat în carvon-oximă, printr-o metodă similară celei aplicate în cazul limonenului:

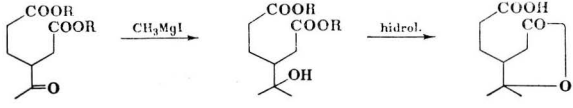


α-Terpineol — Nitrozo-clorură — Carvon-oximă

9. Locul dublei legături a α-terpineolului a fost stabilit prin oxidare:

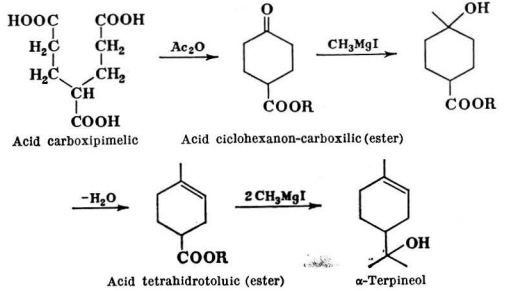


Structura *acidului homoterpenilic* obținut în această degradare a fost stabilită prin sinteză. Aceasta a fost realizată prin acțiunea iodurii de metil-magneziu asupra esterului acidului β-acetiladipic (Simonsen):



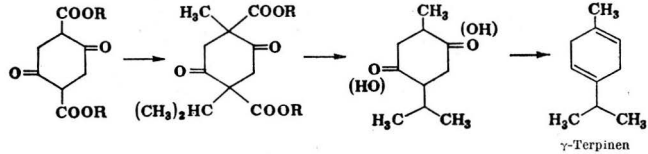
Din apariția acidului homoterpenilic, ca produs final al degradării oxidative de mai sus, se deduce că dubla legătură din α-terpineol nu poate fi decît în ciclu, în poziția 1—2 (echivalentă cu 6—1; v. mai sus). Același loc îl ocupă o dublă legătură și în limonen.

10. O dovadă suplimentară a acestei formulări este sinteza α-terpineolului, pornind de la esterul acidului 1,4-ciclohexanon-carboxilic (Perkin jr.):



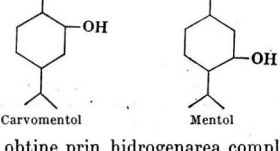
Acidul tetrahidrotoluic, apărînd ca produs intermediar în această sinteză, a fost scindat, cu ajutorul sării de brucină, în cei doi enantiomeri. Fiecare din ei a fost apoi esterificat și tratat cu iodură de metil-magneziu, obținîndu-se (+)- și (−)-terpineolii, separat.

Vom mai menționa sinteza clasică a γ-terpinenului (A. Baeyer), pornind de la esterul succinilsuccinic (p. 56). Sarea de sodiu a acestui ester β-cetonic se alchilează întîi cu iodură de izopropil, iar sarea de sodiu a noului ester se alchilează cu iodură de metil. Prin scindare cetonică se obține apoi metil-izopropil-ciclohexandiona, care se reduce în glicolul respectiv și se deshidratează:



γ-Terpinen

Alcooli din grupa terpenoidelor monociclice. De la mentan derivă doi alcooli secundari saturați, $C_{10}H_{20}O$, izomeri:



Carvomentol Mentol

Carvomentolul se obține prin hidrogenarea completă a carvonei (v. formula mai sus) și trece prin dehidrogenare catalitică într-un fenol, carvacrolul; mentolul se obține prin hidrogenarea timolului (vol. I) și se transformă ușor în *p*-cimen. Aceste transformări indică exact pozițiile substituenților inelului ciclohexanic în acești doi compuși.

Carvomentolul nu a fost găsit în uleiurile eterice.

Mentolul. În natură se găsește numai *mentolul levogir.* Acesta este componenta principală a uleiului de izmă *(Mentha piperita)* din care se izolează prin cristalizare, pe scară mare, pentru scopuri farmaceutice și cosmetice. (−)-Mentolul formează cristale cu p. t. 43°; p. f. 216°; $[\alpha]_D$ −49°. Prin oxidare cu acid cromic, (−)-mentolul trece într-o cetonă, (−)-*mentona.*

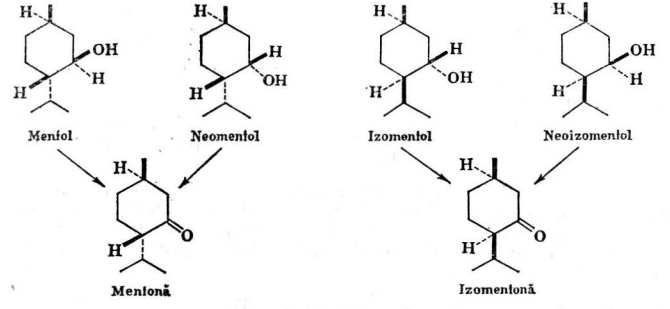
Prin hidrogenarea catalitică a timolului se obține un amestec de mentoli diastereoizomeri care au fost separați prin recristalizarea ftalaților acizi; prin scindarea unuia dintre aceștia cu baze optic active, urmată de hidroliză, s-a obținut (+)-mentolul și (−)-mentolul identic celui natural.

Configurațiile sterice ale mentolilor. Molecula mentolului conține trei atomi de carbon asimetrici; pot exista deci patru mentoli racemici, fiecare scindabil în forme (+) și (−). Toți patru au fost obținuți în stare pură și scindați în enantiomeri. Ei sînt cunoscuți sub numele de

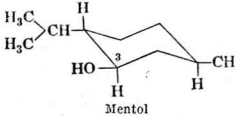
(±)-*mentol*, (±)-*neomentol*, (±)-*izomentol* şi (±)-*neoizomentol*. (±)-Mentolul şi (±)-neomentolul trec prin oxidare în (±)-*mentonă*; (±)-izomentolul şi (±)-neoizomentolul dau (±)-*izomentonă*.

După regula lui Auwers-Skita, o substanţă posedînd configuraţia *cis* are densitatea şi indicele de refracţie mai mari decît izomerul *trans*. Aplicarea acestei reguli arată că în mentonă grupele CH_3 şi C_3H_7 se află în poziţii *trans*, iar în izomentonă în *cis*. Concluzia aceasta a fost confirmată prin reducerea electrolitică a mentonei şi a izomentonei, care duce la doi *p*-mentani diferiţi. Constantele fizice ale acestor produşi arată că *p*-mentanul obţinut din mentonă are configuraţia *trans* (Keats, 1937).

Configuraţia celor patru mentoli racemici şi a formelor optic active respective a fost lămurită prin măsurarea vitezelor de reacţie la esterificarea lor cu clorură de *p*-nitrobenzoil: s-a găsit că mentolul şi izomentolul reacţionează sensibil mai repede decît neomentolul şi neoizomentolul. De aici rezultă că în cei doi compuşi din urmă grupa OH este împiedicată steric şi este deci vecină cu grupa C_3H_7. Pe această bază s-au stabilit următoarele configuraţii (Read, 1934):

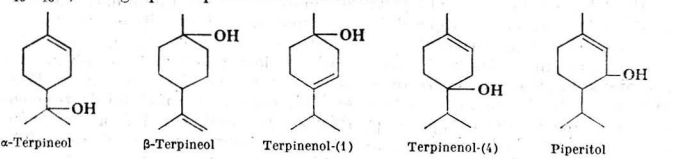


Conformaţiile mentolilor. Fireşte, inelul ciclohexanic are forma scaun. Grupa izopropil fiind substituentul cel mai voluminos ocupă o poziţie ecuatorială şi determină pe a metilului, care deci în mentol, neomentol şi mentonă este ecuatorial; în cei trei izomeri din seria izo, metilul este axial. În mentol grupa OH este ecuatorială, în izomentol este axială.



La încălzire cu puţin mentoxid de sodiu (o bază) şi puţină mentonă (o cetonă ce face posibilă o reacţie Meerwein-Ponndorf-Verley reversibilă), cei patru mentoli diastereoizomeri se transformă într-un amestec de echilibru cu compoziţia: mentol (natural) 62%, neomentol 23%, izomentol 12%, neoizomentol 3%. La echilibru predomină deci conformerul cu toţi substituenţii în poziţie ecuatorială.

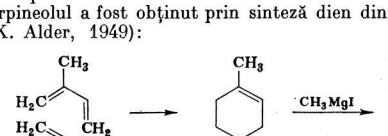
Alcooli cu o dublă legătură. Vom menţiona următorii alcooli nesaturaţi, $C_{10}H_{18}O$, din grupa terpenoidelor monociclice:



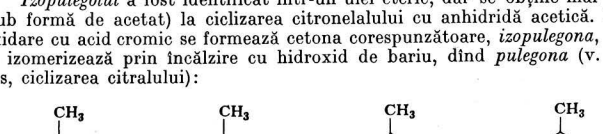
Acești alcooli nesaturați și încă alți cîțiva izomeri se găsesc în diverse uleiuri eterice, atît în formele lor optic active cît și în formele racemice.

α-Terpineolul (p. t. al formei racemice 35°, al formelor active 36,9°; p. f. 219°) are un puternic miros de liliac, datorită căruia se întrebuințează în parfumerie. Se prepară, pe scară mai mare, din terpin-hidrat, prin deshidratare cu acizi minerali diluați sau slabi, de exemplu cu acid fosforic, obținîndu-se amestecat cu β-terpineol. Alte căi de formare ale terpineolului și metodele prin care s-a determinat structura sa au fost descrise mai sus.

α-Terpineolul a fost obținut prin sinteză dien din izopren și metil-vinil-cetonă (K. Alder, 1949):



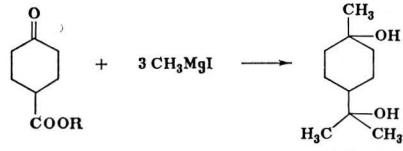
Izopulegolul a fost identificat într-un ulei eteric, dar se obține mai ușor (sub formă de acetat) la ciclizarea citronelalului cu anhidridă acetică. Prin oxidare cu acid cromic se formează cetona corespunzătoare, *izopulegona*, care se izomerizează prin încălzire cu hidroxid de bariu, dînd *pulegona* (v. mai sus, ciclizarea citralului):



Dioli, oxizi și peroxizi. *Terpinul*, 1,8-*terpinul*, 1,8-*dihidroximentanul*, apare în două forme izomere *cis* și *trans*. *cis-Terpinul* (p. t. 105), în care cele două grupe OH sînt apropiate în spațiu, are proprietatea de a lega o moleculă de apă, formînd o combinație cristalizată, *terpin-hidratul*, $C_{10}H_{18}(OH)_2 \cdot H_2O$ (p. t. 117°, cu eliminare de apă). Combinația aceasta servește la purificarea terpinului și la separarea lui de alți compuși.

cis-Terpinul se formează din (+)-limonen și din dipenten, prin adiția apei, în prezența acizilor de concentrație mijlocie; se mai poate obține din geraniol și linalool prin ciclizare, cu acizi (v. mai sus). Metoda industrială de preparare constă însă în tratarea pinenului, sau direct a uleiului de terebentină, cu acizi (adiție de apă, v. p. 814). *cis*-Terpinul, sub formă de terpin-hidrat, servește la fabricarea α-terpineolului, utilizat în parfumerie.

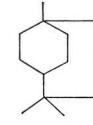
cis-Terpinul a fost sintetizat, pe următoarea cale, din esterul acidului ciclohexanon-4-carboxilic (Perkin jr., 1907):



cis-Terpin

trans-Terpinul (p. t. 156—158°) se prepară din dibromhidratul limonenului, şi anume din forma *trans* a acestei combinaţii (v. mai sus), prin hidroliză blîndă. Forma *cis* a dibromhidratului limonenului trece în mod asemănător în *cis*-terpin. Invers, cei doi terpini pot fi transformaţi în dibromhidraţii respectivi ai limonenului, prin tratare cu acid bromhidric concentrat. *trans*-Terpinul nu formează un hidrat.

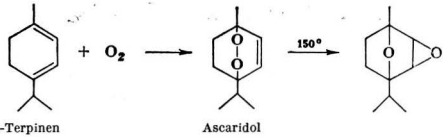
Cineolul, 1,8-*cineolul*, *eucaliptolul*, se găseşte în multe uleiuri eterice, de ex. în uleiul de eucaliptus, de rosmarin şi în oleum cinae (dintr-un pelin, *Artemisia cina*). Cineolul este un ulei cu miros de camfor (p.t. 1°; p.f. 170°). Faţă de agenţii chimici este foarte stabil. Cu HCl, HBr şi cu alţi acizi formează combinaţii moleculare cristalizate (săruri de oxoniu). Încălzit cu acid sulfuric diluat, cineolul trece în terpin-hidrat şi, pe de altă parte, cineolul se poate obţine din terpin, prin deshidratare. Din toate aceste reacţii rezultă că cineolul este eterul intern al *cis*-terpinului.



Cineol

Ascaridolul, peroxidul unei mentadiene, este componenta principală, activă, toxică, a uleiului de *Chenopodium anthelminticum*, crescînd în America de Nord, folosit în medicină pentru combaterea viermilor intestinali. Ascaridolul este un peroxid. Încălzit la 150°, el suferă o izomerizare violentă, prin care se transformă într-un epoxid al 1,4-cineolului (oxidare intramoleculară).

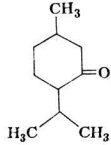
Ascaridolul a fost sintetizat prin adiţia oxigenului la α-terpinen; reacţia aceasta are loc la iradierea unei soluţii diluate a acestui terpen, în prezenţa unui sensibilizator, cum este clorofila (Schenk, 1944):



α-Terpinen Ascaridol

Cetone din grupa monoterpenoidelor monociclice. Aldehidele terpenilor monociclici sînt mai puţin importante decît cele din grupa terpenoidelor aciclice; în schimb se cunosc numeroase cetone.

Mentona, $C_{10}H_{18}O$, (p. f. 210°) se găsește în forma levogiră, alături de (−)-mentol și de limonen, în uleiurile de izmă de diverse proveniențe. Se obține, după cum s-a arătat și mai sus, prin oxidarea (−)-mentolului și a (+)-neomentolului.

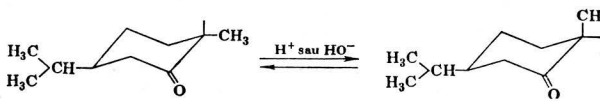

Mentonă

Prin bromurare, mentona dă un dibrom-derivat (2,4-dibrommentona) care elimină acid bromhidric cînd este încălzit cu chinolină, trecînd în timol.

Carvomentona, izomeră cu mentona, este cetona saturată care se obține prin hidrogenarea carvonei și a carvacrolului. Se găsește și în natură.

(−)-Mentona suferă izomerizare în (+)-izomentonă, pînă la stabilirea unui echilibru, cînd este tratată cu acid sulfuric rece sau este încălzită cu alcalii. În această reacție are loc o inversare a poziției grupei izopropil, din *trans* în *cis* față de metil. Un amestec asemănător al celor două mentone izomere *cis-trans* se obține și prin hidrogenarea cetonelor nesaturate, cum sînt piperitona și pulegona.

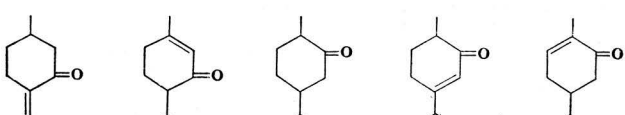
Carvomentona se izomerizează în mod similar, pînă la stabilirea unui echilibru:



Carvomentonă (80 %) Izocarvomentonă (20 %)

Izomerizarea bazică decurge prin intermediul unui carbanion (v. p. 85), iar cea acidă printr-un enol (p. 94).

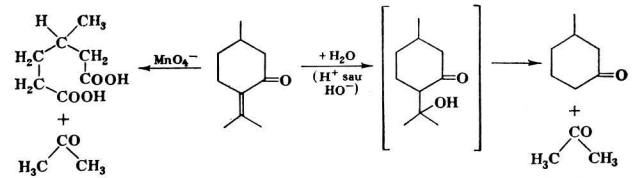
Cetonele cu o singură dublă legătură, $C_{10}H_{16}O$, din această grupă sînt reprezentate prin:


Pulegonă Piperitonă Dihidrocarvonă Carvenonă Carvotanacetonă

Pulegona, 4(8)-menten-3-ona, se găsește, în forma dextrogiră, în uleiurile eterice ale mai multor specii de labiate, foarte pură în uleiul din busuiocul cerbilor *(Mentha pulegium)*. Este un lichid cu miros de mentol și p. f. 221°.

Pulegona adiționează bisulfit de sodiu la dubla legătură, dînd un acid ceto-sulfonic; de asemenea adiționează ester malonic sodat (reacție Michael) și hidrazină, cu care dă o pirazolină. Toate aceste reacții dovedesc că dubla legătură C=C este conjugată cu carbonilul.

Formula pulegonei rezultă din următoarele reacții de degradare: prin oxidare cu permanganat de potasiu, pulegona se rupe în acetonă și acid metiladipic. Prin încălzire cu acizi sau cu baze, are loc o „decondensare aldolică" și se formează acetonă și 3-metilciclohexanonă (optic activă), ușor de obținut pe această cale:



O sinteză parțială a pulegonei din citronelal a fost menționată mai sus.

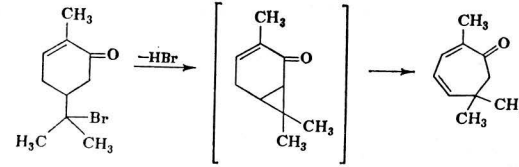
Piperitona, componenta principală a uleiului din frunzele mai multor specii australiene de *Eucalyptus*, are un miros plăcut de mentă și camfor. Apare într-o formă dextrogiră și una levogiră, care se racemizează ușor, probabil din cauza enolizării ușoare a grupei CO. Prin reducerea catalitică a (—)-piperitonei se obține un amestec de (+)-mentonă și (—)-mentonă.

Carvona, $C_{10}H_{14}O$, o cetonă nesaturată cu două duble legături în moleculă (v. formula p. 799), apare în natură în două forme izomere optice, (+) și (—), ca și limonenul. (+)-Carvona (lichid cu miros de chimen și p. f. 230°) se găsește în uleiul de sămînță de chimen și în cel de mărar. (—)-Carvona, întîlnită mai rar, se izolează din uleiul de izmă creață. Carvona racemică se întîlnește de asemenea în natură.

S-a arătat mai sus în ce mod s-a determinat structura carvonei, din relațiile ei de înrudire cu α-terpineolul, cu terpinul și cu limonenul. Nitrozoclorura acestui terpen din urmă trece, cînd este tratată cu hidroxizi alcalini, în carvon-oximă. Din (+)-limonen se obține astfel (—)-carvon-oxima și invers, din (—)-limonen, (+)-carvon-oxima.

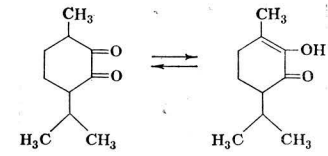
Prin adiția acidului bromhidric la carvonă se formează *bromhidratul carvonei*, în care bromul este legat în poziția 8. Prin reducerea acestuia cu pulbere de zinc, în soluție alcoolică, se formează o dihidrocarvonă, *carvotanacetona* (v. formula mai sus).

Tratat cu o soluție alcoolică de hidroxid de potasiu, bromhidratul carvonei suferă o lărgire de ciclu și dă *eucarvona*. Intermediar se formează o cetonă biciclică cu inel ciclopropanic (Wallach, 1899):



Bromhidratul carvonei — Intermediar — Eucarvonă

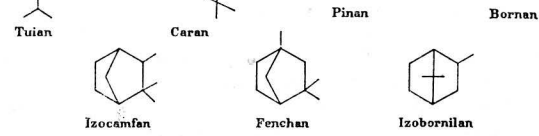
Bucocamforul (diosfenolul), $C_{10}H_{16}O_2$, se depune cristalizat (p. t. 83°) din uleiul frunzelor de buco (din diverse specii de *Barosma*, sud-africane). Apariția formei enolice și proprietățile



formei dicetonice (Wallach) sînt asemănătoare cu cele ale unei dicetone descrise în alt loc (p. 87). Una dintre sintezele bucocamforului constă în oxidarea mentonei cu clorură ferică, în soluție de acid acetic (Asahina). Bucocamforul dă cu clorură ferică o colorație verde închis.

3. MONOTERPENOIDE BICICLICE

Monoterpenoidele biciclice se clasifică, după scheletul lor, în șapte grupe mai importante, reprezentate prin următoarele hidrocarburi saturate ($C_{10}H_{18}$):



Tuian — Caran — Pinan — Bornan

Izocamfan — Fenchan — Izobornilan

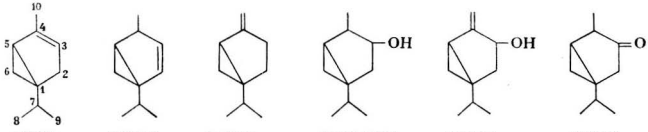
În tuian se recunoaște scheletul mentanului, cu o legătură suplimentară între pozițiile 2,4 prin care ia naștere un inel ciclopropanic. În caran, pinan

şi bornan, scheletul mentanului poate de asemenea fi recunoscut, restul izopropilic fiind implicat într-o punte intramoleculară, ceea ce dă naştere unor cicluri de trei, patru, respectiv cinci atomi de carbon, condensate cu inelul ciclohexanic. Izocamfanul, fenchanul şi izobornilanul se diferenţiază mai tare de tipul simplu al mentanului. Terpenoidele din aceste grupe se pot obţine din reprezentanţi ai grupelor pinanului şi bornanului, prin transpoziţii moleculare. Asemenea reacţii joacă un rol important în chimia terpenilor biciclici, după cum se va arăta mai departe.

Monoterpenii biciclici, propriu-zişi, $C_{10}H_{16}$, apărînd în natură, diferă de sistemele ciclice de bază, de mai sus, prin prezenţa unei duble legături. Printre aceştia joacă un rol deosebit un monoterpen biciclic din grupa pinanului, *α-pinenul*, caracterizat prin uşurinţa cu care el se transformă într-un mare număr de terpenoide atît biciclice cît şi monociclice şi aciclice. Mai merită apoi o menţiune specială o cetonă din grupa bornanului, *camforul*, care, de asemenea, constituie punctul de plecare pentru obţinerea a numeroşi derivaţi.

Grupa tuianului

Cei mai însemnaţi reprezentanţi ai acestei grupe sînt:



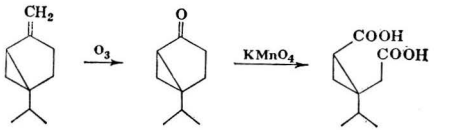
α-Tuien (3-Tuien) β-Tuien (2-Tuien) Sabinen (4(10)-Tuien) Alcool tuilic Sabinol Tuionă

α-Tuienul se obţine, alături de β-tuien, prin deshidratarea alcoolului tuilic, cu ajutorul xantogenatului său de metil (vol. I) (Ciugaev, 1904). Mai tîrziu (+)-α-tuienul a fost găsit şi în natură, în unele uleiuri eterice rare.

Sabinenul a fost izolat, în forma levogiră, din uleiul de cetenă de negi *(Juniperus sabina)* şi din alte uleiuri eterice.

Prin hidrogenare cu hidrogen şi platină, atît cei doi tuieni, cît şi sabinenul, trec în tuian. Hidrogenarea mai energică, în fază gazoasă, după metoda Sabatier-Senderens, provoacă şi o rupere a inelului ciclopropanic, aşa că se obţine 1,2-dimetil-3-izopropil-ciclopentanul.

Prin oxidare cu ozon şi prin alte reacţii, sabinenul trece în *sabina-cetonă*. Oxidată mai departe, aceasta dă, prin ruperea inelului de şase atomi, un acid dicarboxilic, *acidul α-tanaceton-dicarboxilic*:



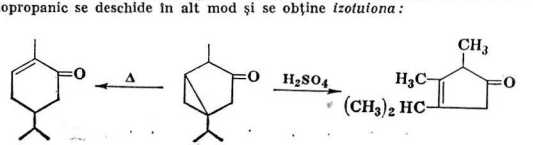
Sabinen Sabina-cetonă Acid α-tanaceton-dicarboxilic

Prin izolarea acestui acid este dovedită prezența inelului ciclopropanic în molecula primitivă.

Sabinolul în forma dextrogiră se găsește în uleiul de cetenă de negi. Prin oxidare, sabinolul trece în *acidul α-tanaceton-dicarboxilic*; prin hidrogenare dă *alcool tuilic*. Această combinație din urmă a fost găsită și în uleiul de pelin.

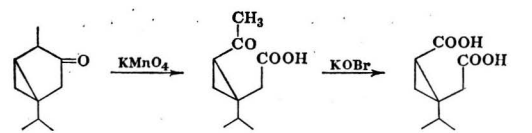
Tuiona se întîlnește relativ des în natură. *α-Tuiona* (levogiră) a fost izolată din uleiul de tuia (conifer numit și arborele vieții, *Thuja occidentalis*) și din uleiul de pelin *(Artemisia absinthium)*. *β-Tuiona* sau *tanacetona* (dextrogiră, stereoizomeră cu prima, dar nu enantiomerul ei) se găsește în uleiul de vetrice *(Tanacetum vulgare)* și de salvie *(Salbia officinalis)*.

Încălzită la 280°, tuiona se izomerizează și dă carvotanacetona, prin deschiderea inelului ciclopropanic și apariția unei duble legături în locul lui. În urma tratării cu acid sulfuric diluat, inelul ciclopropanic se deschide în alt mod și se obține *izotuiona:*



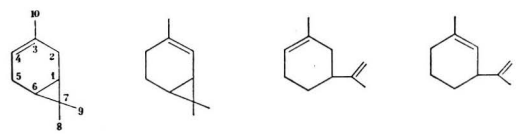
Carvotanacetonă Tuionă Izotuionă

Oxidate, atît α- cît și β-tuiona trec în același produs, acidul α-tanaceton-dicarboxilic:



Grupa caranului

3-*Carena* și 2-*carena*, ambele în formă dextrogiră, au fost izolate din uleiul eteric obținut din oleorezina de *Pinus sylvestris* și *P. longifolia* (Simonsen, 1925). Acești terpeni au fost de asemenea găsiți, uneori în cantități mari, în unele uleiuri eterice exotice.

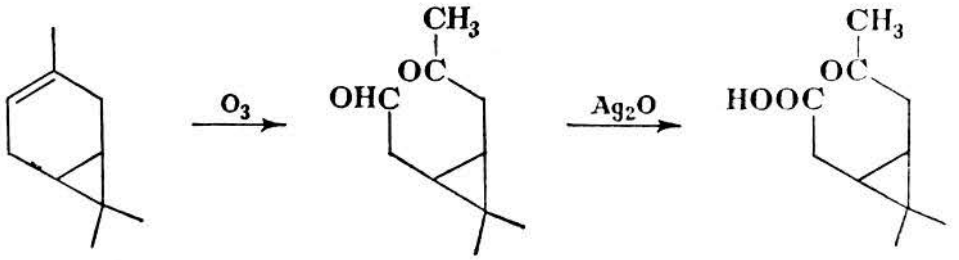


3-Carenă 2-Carenă Silvestren

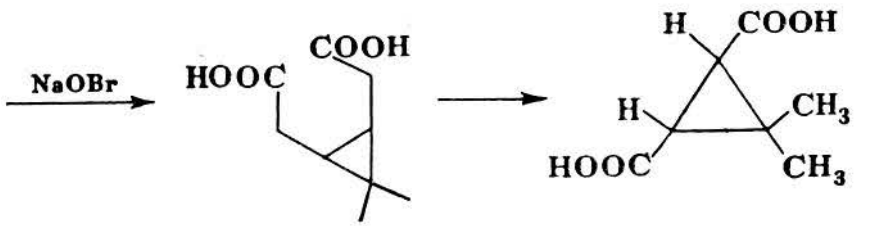
Prin descoperirea celor două carene izomere, în uleiuri eterice, s-a lămurit o presupusă „excepție" de la regula izoprenică. Încă de mult (1877) se izolase din uleiurile de *Pinus sylvestris* și *P. longifolia* un terpen, *silvestrenul* (sau *carvestrenul*). Acesta s-a dovedit (prin oxidare)

a fi un amestec de două *m*-mentadiene izomere, cu formulele de mai sus, care contravin regulii izoprenice. În realitate cele două mentadiene nu sînt conținute în uleiul eteric originar, ci se formează, una din 3-carenă, iar cealaltă din 2-carenă, în cursul operațiilor de izolare. Aceste operații constau în tratarea uleiului eteric cu HCl uscat obținîndu-se, prin deschiderea inelului ciclopropanic, diclorhidrații solizi ai celor doi silvestreni, care la eliminarea ulterioară a acidului clorhidric, prin încălzire cu anilină, pun în libertate acești terpeni monociclici.

Structura 3-carenei a fost dovedită prin degradare oxidativă care parcurge următoarele faze, ajungînd la acidul 3,3-dimetilciclopropan-1,2-dicarboxilic *(acidul caronic)*:



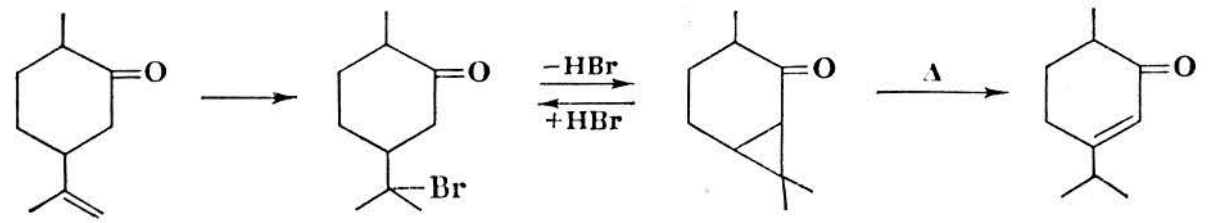
3-Carenă



Acid caronic

Prin oxidarea 2-carenei, în mod puțin deosebit, se ajunge la același acid caronic.

Carona, o cetonă biciclică $C_{10}H_{10}O$, nu a fost găsită în natură dar se obține din dihidrocarvonă, prin adiție de HBr și eliminarea de HBr cu KOH alcoolic rece (Baeyer, 1894):



Dihidrocarvonă — Bromhidratul dihidrocarvonei — Caronă — Carvenonă

Reacția aceasta ia, după cum se vede, un curs deosebit de aceea a bromhidratului carvonei (p. 808). După cum se pornește de la (+)- sau (−)-dihidrocarvonă se obține (+)- sau (−)-carona.

Structura caronei (propusă de Wagner) a fost dovedită (de Baeyer și Ipatiev) prin oxidare cu permanganat, care duce la acidul caronic.

La încălzire, carona suferă o izomerizare trecînd în carvenonă. La tratare cu HBr carona dă bromhidratul dihidrocarvonei, prin deschiderea inelului ciclopropanic.

Caranul, hidrocarbura saturată de bază a grupei, a fost obținut din caronă prin reacție Kijner-Wolff (Krestinski; Kijner, 1911) și prin alte metode.

Grupa pinanului

Principalul reprezentant al acestei clase, și în același timp cel mai răspîndit dintre terpeni, este *α-pinenul*. Acesta se găsește, alături de *β-pinen*, în numeroase uleiuri eterice, în special în *uleiul de terebentină*, care conține 65—90% α-pinen și 5—20% β-pinen.

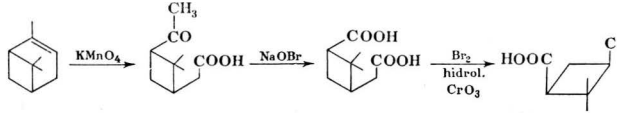
α-Pinen
(2-Pinen)

β-Pinen
(2(10)-Pinen)

Uleiul de terebentină se obține prin distilarea cu vapori de apă a oleorezinei secretată la rănirea cojii diverselor specii de conifere, în special de pin. Reziduul acestei distilări este o rășină, colofoniul (v. acolo).

Compoziția uleiului de terebentină variază cu specia botanică din care provine: terebentina franceză, din *Pinus pinaster*, conține α-pinen levogir; terebentina greacă, rusă și suedeză, din *Pinus sylvestris*, conține α-pinen dextrogir.

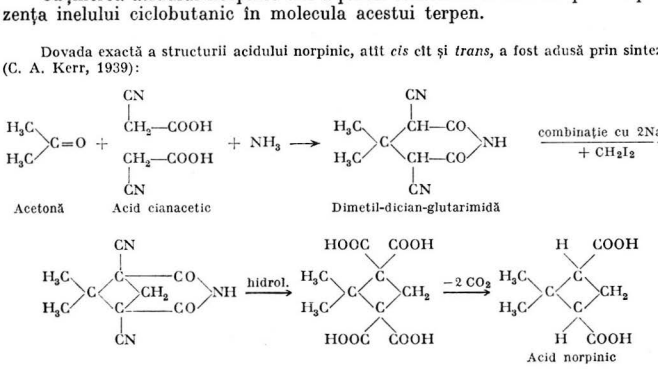
Formula de mai sus a α-pinenului (Wagner, 1894) se bazează, în primul rînd, pe degradarea oxidativă care duce, prin intermediul *acizilor pinonic* și *pinic*, la *acidul norpinic* (Baeyer, 1895):



α-Pinen — Acid pinonic — Acid pinic — Acid norpinic (*cis*)

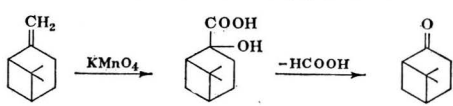
Obținerea acidului norpinic din α-pinen constituie o dovadă pentru prezența inelului ciclobutanic în molecula acestui terpen.

Dovada exactă a structurii acidului norpinic, atît *cis* cît și *trans*, a fost adusă prin sinteză (C. A. Kerr, 1939):



Pornind de la acidul norpinic, Komppa (1939) a sintetizat α-pinenul printr-o lungă succesiune de reacții. În urma sintezei de mai sus a acidului norpinic, sinteza aceasta a α-pinenului constituie deci o sinteză totală a acestui terpen. Acidul pinonic a fost de asemenea obținut prin sinteză totală (Rao, 1943), iar o sinteză a α-pinenului din acid pinonic a fost realizată de Ruzicka (1920).

În reacțiile de oxidare ale pinenului descrise mai sus, s-a obținut, în afară de acizii menționați, și o cetonă biciclică, *nopinona*, care nu poate proveni decît dintr-o hidrocarbură cu structura β-pinenului:

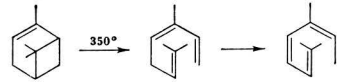


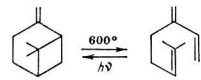
Din aceste încercări s-a tras concluzia că pinenul, izolat prin distilare din uleiul de terebentină (fracțiunea 155—165°), nu este o substanță unitară, ci un amestec de α- și de β-pinen, ultimul în proporție mică.

Proprietăți și reacții. Cei doi pineni se separă prin distilări fracționate în vid cu ajutorul unor coloane eficace. α-Pinenul este un lichid cu miros puternic, caracteristic; p. f. 156°; $[\alpha]_D$ circa $\pm 48°$. β-Pinenul are p. f. 162° și $[\alpha]_D$ $\pm 22°$.

1. β-Pinenul se transformă ușor în α-pinen, prin încălzire blîndă sau tratare cu negru de platină.

2. Prin încălzire la 250°, ambii pineni suferă o izomerizare, constînd în deschiderea inelului ciclobutanic. α-Pinenul trece în (±)-limonen (dipenten). La temperatură mai înaltă se deschid ambele inele și se obțin terpeni aciclici (v. p. 787).

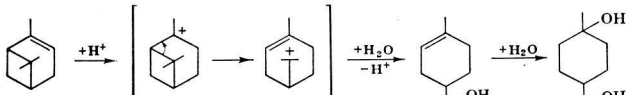




Invers, mircenul trece în β-pinen prin iradiere cu lumină ultravioletă (Crowley, 1962).

3. Prin hidrogenare catalitică blîndă cu platină la temperatura camerei, pinenii se transformă în hidrocarbura saturată biciclică, *pinanul* (v. p. 808). Aceasta poate exista în două forme stereoizomere, una cu poziția *exo (cis)*, iar alta cu poziția *endo (trans)* a grupei metil în raport cu puntea izopropilidenică. Fiecare din aceste forme, la rîndul ei, există într-o formă dextrogiră și una levogiră. Atît α-pinenul cît și β-pinenul hidrogenați în modul acesta dau *exo*-pinani și anume: (−)-α-pinenul și (−)-β-pinenul dau (−)-*exo*-pinan, iar (+)-α-pinenul și (+)-β-pinenul dau (+)-*exo*-pinan. În condiții de hidrogenare mai energice (Ni, după metoda Sabatier-Senderens) se obține un amestec de *exo*- și *endo*-pinani, iar în condiții și mai energice se formează mentan, prin deschiderea inelului ciclobutanic.

4. Prin încălzire cu acizi diluați (azotic, sulfuric) pinenul trece în *cis*-terpin. Intermediar se formează α-terpineolul, care poate fi izolat cînd se lucrează în anumite condiții (cu amestec de acid sulfuric și acid acetic):



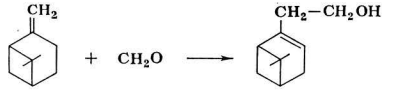
cis-Terpinul, obținut pe această cale, servește industrial pentru a fabrica α-terpineol (v. p. 800).

5. α-Pinenul formează cu clorură de nitrozil o nitrozo-clorură cristalizată (p. t. 108—110°) ce servește la caracterizarea sa (dimer incolor). Pinenii adiționează brom, dînd produși de adiție instabili cu schelet de bornan, care elimină ușor HBr trecînd în *p*-cimen.

6. După cum s-a observat încă din 1802, prin introducere de HCl uscat în ulei de terebentină se formează un produs de adiție cristalizat, care a fost numit „camfor artificial", din cauza unei foarte superficiale asemănări cu această cetonă. Mai tîrziu s-a stabilit că α-pinenul și β-pinenul dau același produs la adiția de HCl. Produsul obținut este în realitate *clorura de bornil* și are scheletul bornanului; la formarea sa are deci loc o transpoziție moleculară (v. p. 817).

7. α-Pinenul formează cu anhidrida maleică un aduct Diels-Alder identic cu acela obținut din α-terpinen; intermediar are deci loc o transpoziție a α-pinenului în α-terpinen.

8. β-Pinenul încălzit cu paraformaldehidă, timp de cîteva ore, la 120°, dă naștere unui alcool primar printr-o reacție de condensare de tipul reacției Prins (vol. I) (J. Bain, 1946):



9. Se cunosc mai mulți derivați oxigenați (alcooli, aldehide și cetone) din grupa pinanului; unii apar în natură, iar alții au fost preparați din produșii naturali. Printre cei dintîi vom menționa *verbenona*, o cetonă nesaturată izolată din uleiul unei specii de verbină *(Verbena triphylla)*, crescînd în Spania.

Verbenona și alcoolul corespunzător, *verbenolul*, se formează și prin autoxidarea α-pinenului. Pinenul și uleiul de terebentină expuse la aer absorb oxigen, transformîndu-se într-un hidroperoxid care poate fi recunoscut prin reacțiile sale oxidante (de ex. față de HI). Verbenolul și verbenona sînt produșii de descompunere ai acestui hidroperoxid. Ei se formează, în cantități mai mari, dacă autoxidarea are loc în prezența osmiului metalic. Autoxidarea atacă grupa CH_2 învecinată cu dubla legătură, la fel ca în ciclohexenă (vol. I).

Verbenonă Crisantenonă

Crisantenona, principiul parfumat al florilor de *Chrysanthemum sinense*, mult apreciat în Japonia, este izomeră cu verbenona (M. Kotake, 1957).

Pinenul, respectiv uleiul de terebentină, se întrebuințează ca dizolvant pentru lacuri și vopsele și ca materie primă pentru fabricarea camforului sintetic.

Grupa bornanului și a izocamfanului

Terpenii din grupele bornanului, izocamfanului, fenchanului și izobornilanului (v. formulele p. 808) se caracterizează prin ușurința cu care suferă transpoziții moleculare cu modificarea scheletului hidrocarbonat. Asemenea

transpoziții se produc în cursul reacțiilor obișnuite de substituție nucleofilă sau de eliminare, folosite curent pentru izolarea terpenilor respectivi. Cele mai importante dintre aceste transpoziții și transformările reciproce ale principalilor reprezentanți ai clasei sînt redate în schema de la pagina 817.

Pentru terpenii biciclici se pot folosi, ca mai sus, formule de proiecție, cu inelul ciclohexanic desenat plan, sau formule spațiale în care forma baie a inelului ciclohexanic și alte amănunte structurale apar mai clar.

Hidrocarburi și compuși halogenați din grupa bornanului și a izocamfanului. *Camfenul*, $C_{10}H_{15}$, singurul terpen biciclic cristalizat apărînd în natură, a fost descoperit, în forma sa levogiră, în uleiul de brad siberian *(Abies sibirica)* (Gobulov, 1888). Mai tîrziu, (+)-, (−)- și (±)-camfenii au fost identificați în multe alte uleiuri eterice.

Camfenul are scheletul izocamfanului. Se obține sintetic din α-pinen care, prin adiție de acid clorhidric gazos, trece în *clorura de bornil*, cristalizată. În cursul acestei reacții are loc o transpoziție moleculară, căci produsul obținut este identic cu clorura de bornil ce ia naștere dintr-un alcool, borneolul, prin tratare cu PCl_5. Clorura de bornil are același schelet ca al borneolului și al cetonei corespunzătoare acestuia, camforul (scheletul bornanului). Despre mersul transpoziției ce însoțește transformarea α-pinenului în clorură de bornil, numită mai tîrziu *transpoziția lui Wagner*, și despre apariția unui intermediar, *clorhidratul de pinen*, v. schema de la pagina 823.

Încălzită cu baze, clorura de bornil elimină HCl dînd *camfen* (Dumas, 1834). S-a crezut întîi că această hidrocarbură are același schelet ca borneolul, dar structura sa a fost stabilită mai tîrziu prin oxidarea la o cetonă cu schelet de izocamfan, *camfenilona* (Wagner, 1890—1899) (v. mai departe). La transformarea clorurii de bornil în camfen are deci loc o a doua transpoziție moleculară. Dacă în aceste reacții se pornește de la α-pinen optic activ (+ sau −) se obține camfen de asemenea optic activ și rotind în același sens cu pinenul inițial (Berthelot, 1855); clorura de bornil intermediară rotește în sens opus.

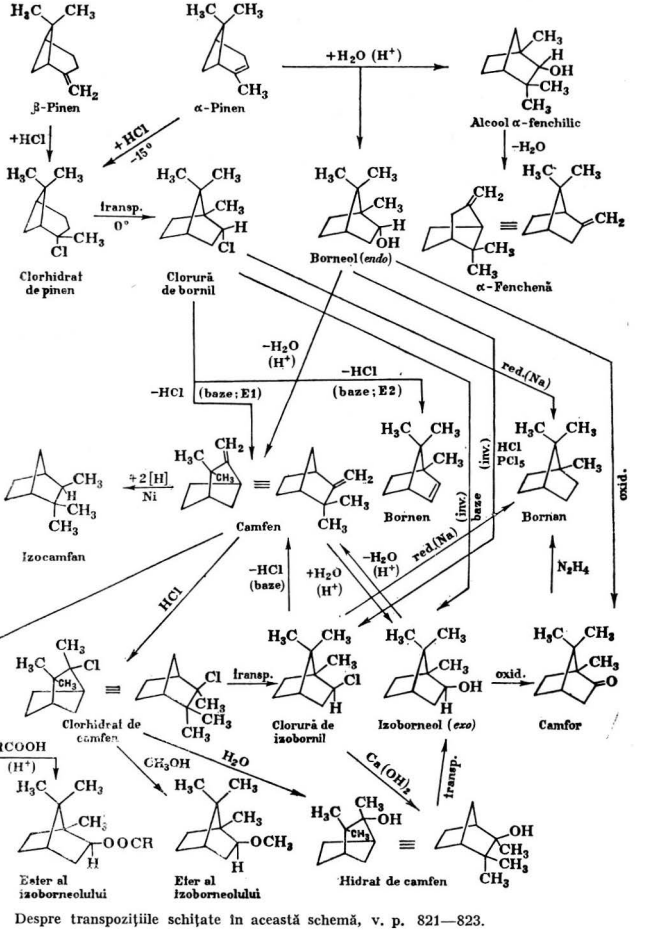
Camfenul se formează, de asemenea, din borneol și mai ușor din izoborneol, prin eliminare de apă cu catalizatori acizi.

Camfenul se prezintă în formă cristalină; izomerii optic activi și racemicul au aproximativ aceleași p. t. 51—52° și p. f. 158,5—159,5°.

Clorura de bornil (p. t. 132°; p. f. 207°) este un compus stabil, care se izomerizează însă în *clorura de izobornil* sub influența catalizatorilor acizi.

Prin adiție de HCl, în soluție alcoolică, camfenul se transformă (cu transpoziție Wagner) în *clorura de izobornil* (Berthelot, 1858), stereoizomeră cu clorura de bornil. Intermediar, în cursul acestei reacții, se formează (fără transpoziție) un compus izolabil dar nestabil, *clorhidratul de camfen*, care se transpune ușor în clorură de izobornil (v. schema, p. 817 și p. 821). Clorura de izobornil formează cristale cu p. t. 147°. Din (−)-camfen se obține clorură de (+)-izobornil ($[\alpha]_D$ +30,2°); din aceasta, prin eliminare de HCl, se obține din nou (−)-camfen. În aceste reacții se produce totodată și racemizare parțială. O reacție importantă a clorurii de izobornil este hidroliza,

Treceri între grupele pinanului, bornanului, izocamfanului, fenchanului și izobornilanului



Despre transpozițiile schițate în această schemă, v. p. 821—823.

ducînd la izoborneol. În acestă reacție se formează intermediar un alcool terțiar puțin stabil, *hidratul de camfen*, care trece apoi în izoborneol. Deci și în acest caz au loc două transpoziții consecutive.

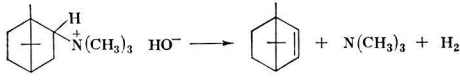
Camfenul poate fi transformat și direct în *izoborneol* (cu transpoziție) prin adiție de apă sub acțiunea acidului sulfuric (Wallach, 1886). Cu randament bun reușește transformarea camfenului în *acetat de izobornil*, prin tratare cu amestec de acid sulfuric și acid acetic (reacția Bertram-Walbaum).

Prin oxidare cu acid cromic în soluție acidă, camfenul trece în camfor (Berthelot) cu un randament ce poate atinge 88%. Intermediar se formează prin adiție de apă hidrat de camfen și apoi izoborneol care se oxidează.

Bornenul. După cum s-a arătat mai sus, clorura de bornil trece prin eliminare de HCl cu baze (cu transpoziție) în camfen. Iodura de bornil tratată în mod similar dă de asemenea camfen; cu o soluție concentrată alcoolică de hidroxid de potasiu ea elimină însă HI (fără transpoziție) și dă o hidrocarbură izomeră cu camfenul, *bornenul*, avînd scheletul bornanului (Wagner, 1889). Meerwein a observat mai tîrziu că toate halogenurile de bornil tratate cu $C_5H_{11}ONa$ la 190° dau bornen cu randament mare. În lumina cunoștințelor actuale despre mecanismul reacțiilor organice, este evident că eliminările în care se formează camfen (cu transpoziție) au mecanism E1, iar acelea în care se formează bornen (cu păstrarea scheletului bornanic) au mecanisme E2 (v. vol. I).

Bornenul mai poate fi preparat și prin descompunerea termică a xantogenatului mixt de bornil și metil, respectiv de izobornil și metil (v. p. 162). Se obține astfel (fără transpoziție) bornen optic activ (Ciugaev, 1900). În reacția aceasta se formează și mici cantități de triciclen.

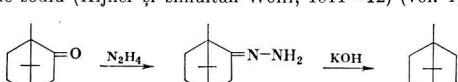
S-a mai preparat bornen pur din bromura de bornil-trimetil-amoniu, prin degradare Hofmann, o reacție care decurge prin mecanism E2 (v. vol. I):



Bornen

Bornenul (p. t. 113°; p. f. 146°) reacționează cu N_2O_3 dînd o nitrozită. Prin oxidare trece în acid camforic (v. acolo).

Bornanul (numit înainte camfan) $C_{10}H_{18}$, hidrocarbura saturată de bază a grupei camforului, a fost obținut prin reducerea clorurilor de bornil sau izobornil cu sodiu și alcool și, mai tîrziu, prin hidrogenarea catalitică a bornenului sau prin încălzirea hidrazonei camforului cu hidroxid de potasiu sau cu etoxid de sodiu (Kijner și simultan Wolff, 1911—12) (vol. I):

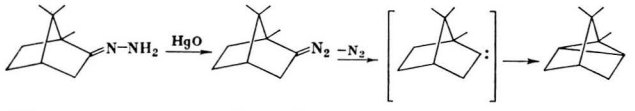


Camfor Hidrazona camforului Bornan

Bornanul formează cristale (p.t. 156,5°; p.f. 160°) foarte volatile la temperatura camerei. Hidrocarbura aceasta (spre deosebire de pinan; v. mai sus) este optic inactivă, deoarece moleculele ei posedă un plan de simetrie.

Izocamfanul, $C_{10}H_{18}$ (v. formula p. 808), hidrocarbura saturată corespunzînd camfenului, a fost obținută prin hidrogenarea catalitică a acestui terpen în fază de vapori cu un catalizator de nichel, la 170° (Sabatier și Senderens, 1901). Hidrogenarea (+)-camfenului cu platină, în fază lichidă, la temperatura camerei, duce la (+)-izocamfan. (±)-Izocamfanul se topește la 65—66°, în timp ce formele optic active se topesc cu 1—2° mai jos.

Triciclenul, o interesantă hidrocarbură triciclică, $C_{10}H_{16}$, a fost obținut prin mai multe metode, cea mai practică constînd în oxidarea hidrazonei camforului cu oxid mercuric. Intermediar se formează diazocamfan; acesta elimină azot dînd o carbenă care trece, prin reacție de intercalare cu o grupă CH_2 din cealaltă parte a punții, în triciclen (Meerwein, 1920):



Hidrazona camforului — Diazocamfan — Carbenă — Triciclen

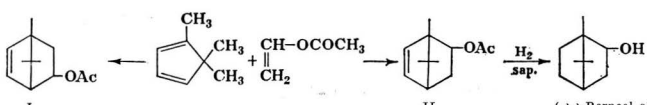
Triciclenul mai ia naștere, în cantitate mică, alături de camfen, la eliminarea de apă din izoborneol.

Triciclenul se prezintă sub formă de cristale foarte volatile (p. t. 68°; p. f. 153°). Trecut peste un catalizator de nichel, la 190°, într-un curent de azot, se transformă în camfen; în aceleași condiții, dar într-un curent de hidrogen, dă firește izocamfan.

Prin adiție de HCl, în soluție eterică, triciclenul trece în clorhidrat de camfen; hidratarea cu acizi apoși duce la un amestec de borneol și izoborneol.

Alcooli din grupa bornanului și izocamfanului. Borneolii. (+)-*Borneolul* este componenta principală a uleiului de *Dryobalanops aromatica*, dar se găsește și în multe alte uleiuri eterice. Enantiomerul levogir (—)-*borneolul*, a fost găsit, atît liber cît și sub formă de esteri, în uleiul de odolean și de *Blumea balsamifera*. (±)-*Borneolul* apare de asemenea în multe uleiuri eterice.

(±)-Borneolul a fost sintetizat, printr-o reacție dien, din trimetilciclopentadienă și acetat de vinil. Se obține amestecul a doi esteri nesaturați (I și II); II dă, după hidrogenare și saponificare, un amestec de (±)-borneol și (±)-izoborneol (K. Alder, 1939):



I — II — (±)-Borneol și (±)-Izoborneol

Structura borneolului decurge din aceea a camforului, căci această cetonă se transformă, prin reducere, în borneol. Borneolul se mai formează, alături de alcool fenchilic, prin adiția apei la α-pinen, în prezență de acizi (v. schema p. 817). Pornind de la pineni optic activi se obțin borneoli optic activi (alături de izoborneoli).

Borneolul formează cristale cu miros de camfor. Formele (+) și (−) se topesc la 208,5° și fierb la 212°; $[\alpha]_D$ ±37,9°; forma racemică are p. t. 210,3°.

Izoborneolul nu se găsește în natură, dar se obține ușor din camfen prin adiție de apă cu acizi sau, ca acetat, prin tratare cu un amestec de acid sulfuric și acid acetic; acetatul de izobornil dă prin hidroliză izoborneol aproape complet racemizat. Separarea în enantiomeri se efectuează prin cristalizarea fracționată a ftalaților acizi de cinconină.

Reducerea camforului cu sodiu și etanol duce la un amestec de borneol cu izoborneol, în timp ce hidrogenarea catalitică (Pt) sau cu $LiAlH_4$ dă izoborneol 90% și borneol 10%.

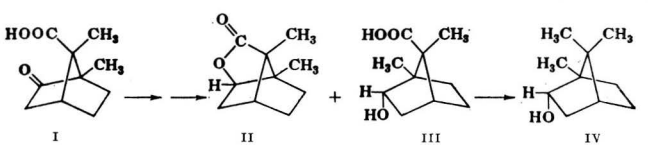
(+) și (−)-Izoborneolii formează cristale cu p. t. 214°; $[\alpha]_D$ ±34°.

Borneolul și izoborneolul au proprietăți chimice mult asemănătoare. Ambii dau prin deshidratare camfen, izoborneolul eliminînd însă apa mai ușor decît borneolul.

Atît borneolul cît și izoborneolul dau prin oxidare (cu acid cromic, acid azotic, apă de clor, sau catalitic în fază gazoasă peste catalizatori de dehidrogenare) camfor. Rezultă de aici că acești doi alcooli secundari au aceeași structură și sînt deci stereoizomeri *exo-endo.*

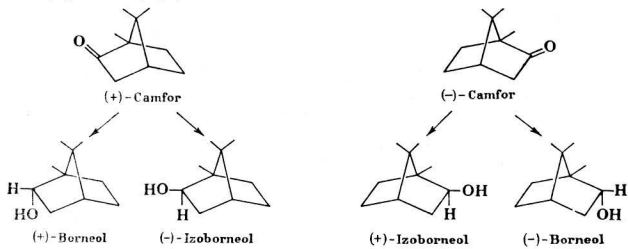
Configurații sterice. 1. Din măsurători de viteze de reacție la formarea și hidroliza esterilor borneolului și izoborneolului s-a ajuns la concluzia că primul dintre acești alcooli are configurația *endo* (adică grupa OH este situată de partea inelului ciclohexanic opusă aceleia unde se află puntea izopropilidenică), iar cel de-al doilea, configurația *exo* (Vavon, 1924).

O dovadă preparativă pentru configurația *endo* a borneolului a fost adusă de Asahina și Sano (1936), care au pornit de la acidul izocetopinic (I) (care se obține din (+)-camfor prin bromurare, urmată de sulfonare și oxidare cu $KMnO_4$ la C[8]). Prin reducerea grupei cetonice din acest acid cu sodiu și alcool, se obține un amestec de doi alcooli stereoizomeri. Unul din ei formează o lactonă (II) și este prin urmare izomerul *exo.* Celălalt izomer *(endo)* (III) a fost acetilat la grupa OH, apoi grupa COOH a fost redusă la CHO (prin metoda Rosenmund; vol. I) și redusă mai departe la CH_3 (prin metoda Kijner-Wolff) obținîndu-se (+)-borneolul (IV). Acesta are deci configurația *endo.*



I II III IV

(+)-Camforul dă prin reducere un amestec de (+)-borneol și (−)-izoborneol, iar (−)-camforul dă (−)-borneol și (+)-izoborneol.



Camforul, deși posedă doi atomi de carbon asimetrici, nu poate exista decît într-o formă dextrogiră și o formă levogiră. În camfor (și în ceilalți compuși din grupa bornanului), puntea $(CH_3)_2C$ unește două valențe 1,4-*cis* ale ciclohexanului *în forma baie*. În celelalte două forme (inexistente) ale camforului, puntea ar trebui să unească două valențe 1,4-*trans* ale ciclohexanului; o asemenea structură este steric imposibilă.

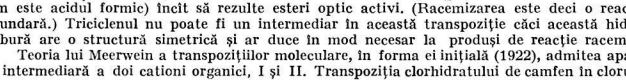
Borneolii (și la fel clorurile de bornil etc.) posedă un atom de carbon asimetric mai mult decît camforul; în consecință, acești compuși există în forma a patru izomeri optici, formînd doi racemici, (±)-borneolul și (±)-izoborneolul.

2. Formulele de configurație ale camforului și borneolilor, folosite mai sus, reprezintă *configurațiile absolute* corecte raportate la D-gliceraldehidă. Aceste configurații au fost stabilite cu ajutorul metodei transformărilor reciproce, prin reacții ce nu implică substituții la centrele de asimetrie (K. Freudenberg, 1955).

Transpoziția Wagner-Meerwein. Wagner a statuat cel dintîi, la o epocă în care structurile terpenilor biciclici erau încă nesigure, că la trecerea pinenului în clorură de bornil are loc o transformare a scheletului moleculei. În aceiași an (1899), prin stabilirea structurii camfenului, el a arătat că la trecerea clorurii de bornil în camfen se produce de asemenea o transpunere a scheletului moleculei. Meerwein (1910—1927) a adîncit cunoașterea acestor transpoziții în grupa terpenilor biciclici, a extins aplicațiile acestui tip de transpoziție în alte clase de combinații și a propus un mecanism ionic al reacției, care s-a dovedit de aplicație generală (v. vol. I).

O teorie mai veche admitea formarea unei hidrocarburi cu inel ciclopropanic, *triciclenul* (v. mai sus), ca intermediar în transformările reciproce ale esterilor izoborneolului în camfen sau în esteri ai hidratului de camfen. După cum a arătat Meerwein, această teorie este inadecvată din două motive: *a.* deși triciclenul poate fi transformat în camfen și în derivați ai săi, el este stabil față de acidul sulfuric de 33%, care transformă ușor izoborneolul în camfen; *b.* transformarea catalizată de acizi a camfenului în esteri ai izoborneolului, care este însoțită de obicei de racemizare, poate fi condusă în astfel de condiții (prin utilizare de acizi slabi cum este acidul formic) încît să rezulte esteri optic activi. (Racemizarea este deci o reacție secundară.) Triciclenul nu poate fi un intermediar în această transpoziție căci această hidrocarbură are o structură simetrică și ar duce în mod necesar la produși de reacție racemici.

Teoria lui Meerwein a transpozițiilor moleculare, în forma ei inițială (1922), admitea apariția intermediară a doi cationi organici, I și II. Transpoziția clorhidratului de camfen în clorură de izobornil (v. schema p. 817) s-ar formula astfel:



Clorhidrat de camfen I II Clorură de izobornil (*exo*)

Teoria lui Meerwein, deşi recunoaştea clar importanţa ionizării în primul stadiu al transpoziţiei, era mai puţin explicită în ce priveşte realitatea existenţei celor doi ioni I şi II. Prin măsurători cinetice şi analiza exactă a produşilor de reacţie, s-a stabilit mai tîrziu că ionul II nu poate fi un intermediar în această reacţie.

Un intermediar de tipul ionului II ar trebui să dea cu ionul Cl^-, pe lîngă clorura de izobornil (forma *exo*), care efectiv se formează, şi o anumită proporţie de clorură de bornil (forma *endo*, termodinamic mai stabilă). Faptul că aceasta din urmă nu apare printre produşii de reacţie, este o indicaţie că atacul ionului Cl^- are loc dintr-o singură direcţie şi intră numai în poziţie *exo* a sistemului biciclic. Reacţia este strict stereospecifică.

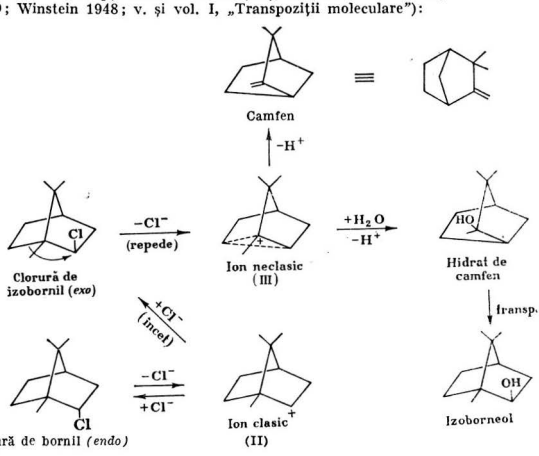
Reacţiile de solvoliză ale clorhidratului de camfen purced (în diferite condiţii) de 300 pînă la 8000 ori mai repede decît acelea ale clorurilor de alchil terţiare obişnuite (de ex. $(CH_3)_3CCl$) (Hughes şi Ingold, 1935). Aceasta a dus la concluzia că ionizarea clorului în clorhidratul de camfen este ajutată de faptul că *simultan* cu ea are loc şi o deplasare a legăturii C—C, de la 6—2 la 6—1 (v. săgeata curbă în formula I). Fenomenul acesta, constatat şi în multe alte cazuri, a fost numit „asistenţă anchimerică" (Winstein) sau „accelerare sinartetică" (Ingold) (v. vol. I, „Transpoziţii moleculare").

Un alt caz de transpoziţie asistată anchimeric se observă comparînd vitezele de reacţie la solvolizele clorurilor de bornil *(endo)* şi izobornil *(exo)* (în etanol de 80% la 80°). Constantele de viteză ale acestor reacţii (ambele de ordinul I) diferă cu factorul 10^5. Pentru comparaţie redăm şi constanta de viteză, în aceleaşi condiţii experimentale, a reacţiei de solvoliză a unei halogenuri de alchil secundare simple, clorura de pinacolil, $(CH_3)_3C-CHCl-CH_3$; aceasta este practic egală cu a clorurii de bornil.

Clorura de pinacolil	$k_1 = 1{,}94 \times 10^{-7}\ s^{-1}$
Clorura de bornil	$k_1 = 1{,}5 \times 10^{-7}\ s^{-1}$
Clorura de izobornil	$k_1 = 1{,}4 \times 10^{-2}\ s^{-1}$

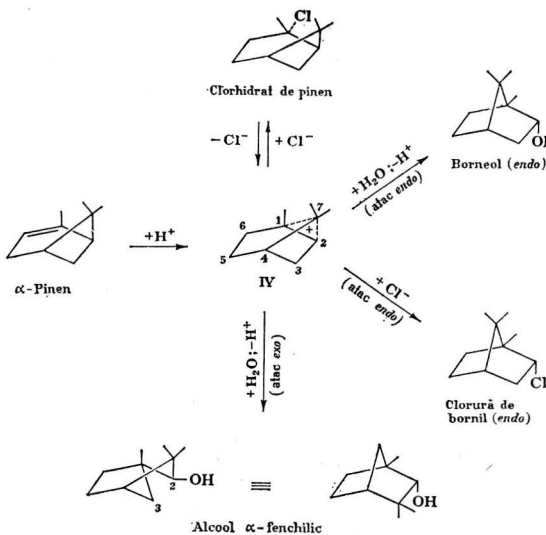
Viteza de reacţie mult mai mare a solvolizei clorurii de izobornil se atribuie asistenţei date de migrarea legăturii C^6-C^1 la expulzarea ionului Cl^- de la C^2.

Stereospecificitatea transpoziţiilor moleculare în clasa halogenurilor de bornil şi similare, pe de o parte, asistenţa anchimerică observată la reacţiile unora dintre stereoizomeri, pe de altă parte, a condus la concepţia *ionului neclasic* (III), ca intermediar în reacţiile de acest tip (Wilson, 1939; Winstein 1948; v. şi vol. I, „Transpoziţii moleculare"):



Solvoliza lentă a clorurii de bornil, comparativ cu a clorurii de izobornil, se explică probabil prin formarea unui ion clasic (II), care se recombină încet cu Cl^- dînd clorură de izobornil; numai aceasta suferă solvoliză.

Transpoziția clorhidratului de pinen, care are loc la adiția de HCl la pinen (la temperaturi mai înalte de 0°) (v. p.817), se explică de asemenea prin intervenția unui ion neclasic (IV).

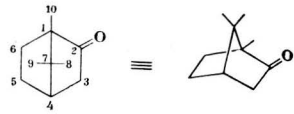


Carbocationul neclasic IV ia naștere fie prin ionizarea clorhidratului de pinen, fie prin adiția unui proton la pinen. Prin recombinare cu un ion Cl^- la C^1 (fără transpoziție) se formează clorhidratul de pinen; atacul din direcția *endo* a ionului Cl^- la C^2 duce la clorura de bornil, cu deplasarea legăturii C^2-C^7 de la C^2 la C^1. În mod asemănător, atacul unei molecule de apă, tot din direcția *endo*, duce la borneol.

Alături de borneol, dar în proporție mai mică decît acesta, se formează la reacția α-pinenului cu acizii și alcool α-fenchilic. Acesta ia naștere prin atacul unei molecule de apă asupra ionului IV. Acest atac se produce din poziția *exo* (mai împiedicată steric decît poziția *endo*), cu deplasarea simultană a legăturii C^3-C^2 de la C^2 la C^1.

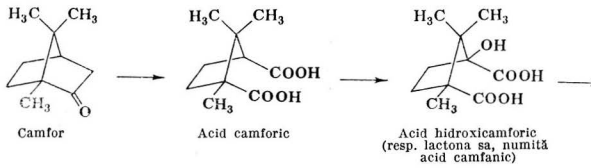
Cetone din grupa bornanului și izocamfanului. Cetona biciclică $C_{10}H_{16}O$, *camforul*, era cunoscută în Orient încă din antichitate; în Europa a fost introdus de arabi. (+)-Camforul sau camforul obișnuit se obține prin disti-

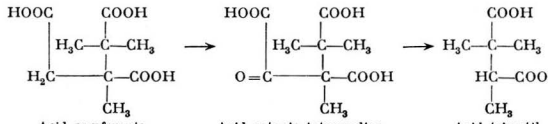
lare cu vapori de apă, din lemnul arborelui de camfor *(Cinnamomum camphora)*, originar şi mult răspîndit în Vietnam, în China de sud şi în insulele vecine, mai ales în Taivan. (—)-Camforul şi (±)-camforul se găsesc de asemenea în natură dar mai rar. Prin tratare cu agenţi deshidratanţi puternici, camforul pierde o moleculă de apă, trecînd în *p*-cimen.



Camfor

Formula camforului se bazează pe o succesiune de degradări oxidative, ale căror etape principale sînt *acidul camforic* şi *acidul camforonic* (Bredt, 1893):

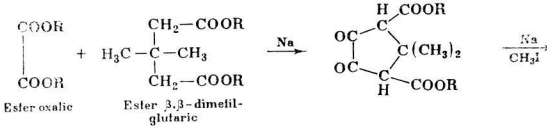




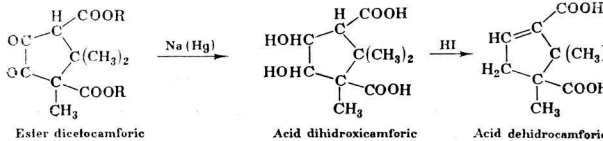
Prin oxidare mai înaintată, acidul camforonic poate fi degradat pînă la acidul trimetilsuccinic.

Acidul camforic obţinut prin oxidarea camforului este forma *cis*. Acidul camforic există în formele (+)-, (—)- şi (±)-, care se obţin prin oxidarea (+)-, (—)-, respectiv a (±)-camforului. Prin încălzire cu HCl, acidul (—)-*cis*-camforic trece în acidul (—)-*trans*-camforic.

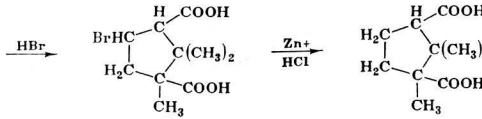
Structura acidului camforonic (acidul trimetiltricarbalilic) a fost stabilită prin sinteză (Perkin și Thorpe, 1897). Acidul camforic a fost apoi sintetizat de Komppa (1903), pe calea următoare:



Ester oxalic — Ester 3,3-dimetil-glutaric

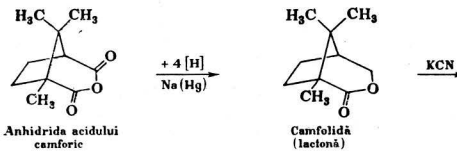


Ester dicetocamforic — Acid dihidroxicamforic — Acid dehidrocamforic

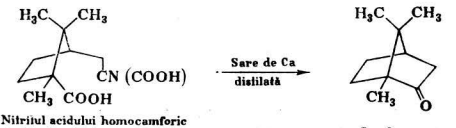


Acid bromcamforic — Acid camforic

Se obține astfel acidul camforic racemic, care se poate scinda, prin metodele obișnuite, în formele sale optic active. Acidul camforic, atît cel natural (Haller, 1896), cît și cel sintetic, a servit ca punct de plecare pentru sinteze ale camforului (Komppa, 1908):

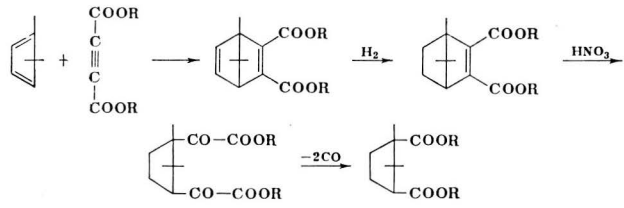


Anhidrida acidului camforic — Camfolidă (lactonă)



Nitrilul acidului homocamforic și, din el, acid homocamforic — Camfor

O altă sinteză a acidului camforic se bazează pe o reacție Diels-Alder a trimetilciclopentadienei cu esterul acidului acetilen-dicarboxilic. Prin hidrogenarea parțială a aductului obținut și oxidare se obține un bis-glioxalat care suferă decarbonilare, la încălzire, dînd esterul acidului camforic (K. Alder, 1939):

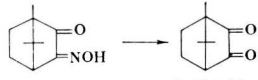


Proprietăți și reacții. (+)-Camforul formează cristale moi, translucide, cu p. t. 178—179°; $[\alpha]_D + 44°$. Are un miros caracteristic, puternic; sublimează ușor și distilă cu vapori de apă. Este insolubil în apă, dar ușor solubil în majoritatea dizolvanților organici, de asemenea, fără descompunere, în acid sulfuric concentrat și în bioxid de sulf lichid. Camforul are o constantă crioscopică neobișnuit de mare (40°); datorită acesteia, camforul este folosit ca dizolvant pentru determinarea greutăților moleculare ale compușilor organici (metoda Rast).

1. Camforul prezintă reacții normale ale grupei cetonice: formează o oximă, semicarbazonă, 2,4-dinitro-fenilhidrazonă etc. Prin reducerea oximei (levogire) a (+)-camforului se obține amestecul celor doi 2-aminobornani izomeri: (+)-*bornilamina* și (—)-*neobornilamina.*

2. Grupa CH_2 vecină cu grupa CO din camfor reacționează cu clorul și bromul dînd amestecuri de α- și α'-halogeno-camfori (forme *endo* și *exo*). În soluție alcoolică, în prezență de urme de etoxid de sodiu, compușii aceștia prezintă mutarotație, datorită interconversiei formelor *exo-endo*, pînă la stabilirea unui echilibru (Lowry, 1898).

3. Prin nitrozare cu nitrit de amil și etoxid de sodiu, camforul dă ca multe alte cetone un izonitrozo-derivat, *izonitrozocamforul.* Prin hidroliza acestuia se obține o dicetonă, *camfor-chinona* (Claisen, 1893):

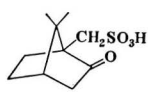


Camfor-chinonă

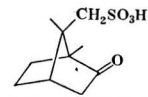
Mai ușor se obține camfor-chinona prin oxidarea directă a camforului, cu bioxid de seleniu, în soluție de anhidridă acetică. (—)-Camfor-chinona, obți-

nută din (+)-camfor, formează cristale galbene, cu p. t. 198°, volatile cu vapori de apă; prezintă reacțiile 1,2-dicetonelor.

4. Prin acțiunea acidului sulfuric asupra (+)-camforului dizolvat în anhidridă acetică se obține *acidul (+)-camfor-10-sulfonic.*



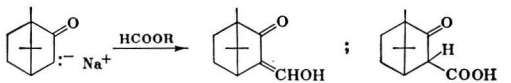
Acid camfor-10-sulfonic



Acid camfor-8-sulfonic

Acest acid sulfonic este utilizat în stereochimie pentru separarea bazelor racemice în enantiomeri (p. 125). Prin sulfonarea directă a (+)-camforului cu acid sulfuric fumans sau cu acid clorsulfonic se obține *acidul (+)-camfor-8-sulfonic*; totodată se produce racemizare.

5. Tratat cu sodiu metalic, sau mai bine cu amidură de sodiu, în dizolvanți aprotici cum este toluenul, camforul formează un compus sodat. Acesta reacționează cu esteri, de exemplu cu ester formic, dînd o aldehidă β-cetonică. De asemenea reacționează cu bioxid de carbon dînd *acidul camfor-3-carboxilic*; acest acid β-cetonic este remarcabil prin stabilitatea sa, deoarece elimină CO_2 abia la punctul de topire (128°), regenerînd camforul.



Acid camfor-3-carboxilic

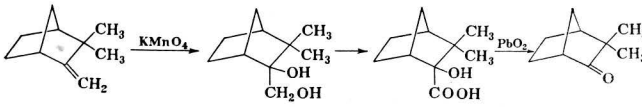
Acidul camfor-3-carboxilic dă cu $FeCl_3$ o colorație albastră; încălzit în soluție alcoolică cu etoxid de sodiu, la 200°, dă prin deschiderea inelului (scindare acidă), acid homocamforic (formulat la p. 825).

6. Introdus în organismul animal, camforul este oxidat dînd un amestec de *hidroxi-camfori* cu grupe OH în pozițiile 3, 5 și 9 sau 10. Acești compuși se elimină prin urină, sub formă de produși de cuplare cu acidul glucuronic (v. acolo).

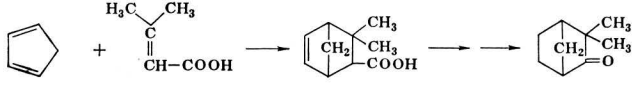
7. Camforul servește în medicină și în industria celuloidului. O mare parte din camforul utilizat în industrie se obține sintetic. Aceste *sinteze tehnice ale camforului*, consemnate într-un mare număr de brevete, utilizează ca punct de plecare camfenul, obținut din pinen prin adiție și apoi eliminare de acid clorhidric. În majoritatea brevetelor, pinenul se hidratează la izoborneol care apoi se oxidează la camfor. În alte procedee se tratează direct

camfenul cu dicromat de sodiu și acid sulfuric diluat; adiția de apă și oxidarea se produc în aceeași soluție.

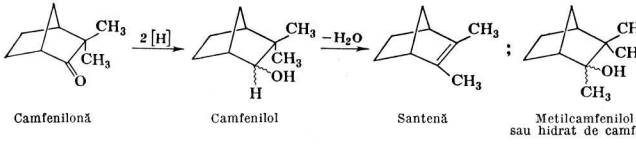
Camfenilona. Cetona aceasta, $C_9H_{14}O$, se obține din camfen prin oxidare cu permanganat. În această reacție se mai formează, alături de camfenilonă, *camfen-glicol* și *acid camfenilic.* Acest acid se transformă în camfenilonă prin oxidare cu bioxid de plumb:



Camfenilona a fost obținută printr-o sinteză dien pornind de la ciclopentadienă și acid dimetilacrilic. După hidrogenare, acidul format a fost supus unei degradări Curtius; din amină s-a preparat alcoolul corespunzător care a fost oxidat la camfenilonă:



(—)-Camfenilona (p. t. 38°) trece prin reducere în (—)-*camfenilol* (amestec de doi epimeri). Acesta dă prin deshidratare însoțită de transpoziție *santena* (transpoziție Namiotkin):



Prin tratare cu iodură de metil-magneziu, camfenilona dă în reacție normală un alcool terțiar, *metilcamfenilolul,* stereoizomer al hidratului de camfen despre care s-a vorbit mai sus. Ca și hidratul de camfen, metilcamfenilolul se deshidratează ușor, chiar în timpul distilării, dînd camfen.

Grupele fenchanului și izobornilanului

Principalii reprezentanți ai acestor grupe, care nu pot fi menționați aici decît în treacăt, sînt:

Fenchan

Izobornilan

Fenchonă

Alcool α-fenchilic

Alcool izofenchilic

α-Fenchenă

β-Fenchenă

γ-Fenchenă

δ-Fenchenă

Fenchona, o cetonă izomeră cu camforul, se găsește în formă dextrogiră în uleiul de molură *(Foeniculum vulgare)* și, în formă levogiră, în uleiul de tuia *(Thuja occidentalis)*. Întocmai ca și în cazul camforilor, fiecare din cele două fenchone optic active se transformă prin reducere în doi *alcooli fenchilici* ((+)- și (−)-α; (+)- și (−)-β, corespunzînd celor patru borneoli epimeri. Un alcool fenchilic a fost găsit în uleiul extras din rădăcina de *Pinus palustris*. Alcoolul α-fenchilic a fost de asemenea obținut din amestecul de α- și β-pinen, prin adiție de apă în cataliză acidă, însoțită de transpoziție (v. mai sus).

Fenchenele, $C_{10}H_{16}$, nu au fost găsite în natură. *α-Fenchena* se obține din alcoolul α-fenchilic, prin eliminare de apă în condiții blînde. *β-Fenchena* se formează în mod similar din *alcoolul izofenchilic*, obținut la rîndul său din α-fenchenă prin adiție de apă. *γ-Fenchena*, un produs de izomerizare al β-fenchenei, se formează ca produs principal la deshidratarea energică a alcoolului α-fenchilic cu bisulfat de potasiu. *δ-Fenchena* se obține la deshidratarea alcoolului izofenchilic prin metoda xantogenatului. Au mai fost descrise o *ζ-* și o *ε-fenchenă*, precum și o *ciclofenchenă*.

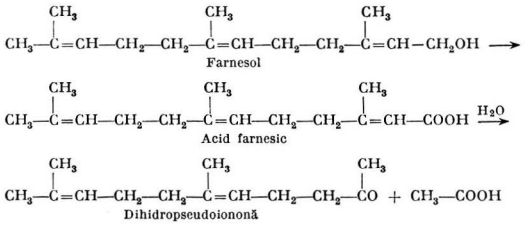
Hidrocarbura saturată de bază, *fenchanul*, a fost obținută din fenchonă prin încălzirea hidrazonei cu baze (Kijner; Wolff, 1911). *Izobornilanul* se formează la reducerea catalitică a α-fenchenei (Zelinski, 1904; Namiotkin, 1911).

4. SESQUITERPENOIDE

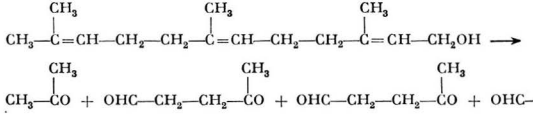
Sesquiterpenii sînt hidrocarburi cu formula $C_{15}H_{24}$, mult răspîndite în uleiurile eterice. Au aspectul unor uleiuri vîscoase, fierbînd între 250 și 280°. Se cunosc, la fel ca în seria terpenilor, sesquiterpeni *monociclici*, cu trei duble legături, sesquiterpeni *biciclici* cu două duble legături, și sesquiterpeni *triciclici*, cu o singură dublă legătură. Se întîlnesc, de asemenea, în natură alcooli și cetone derivînd de la aceste hidrocarburi.

Sesquiterpenoide aciclice. *Farnesolul*, un alcool $C_{15}H_{26}O$, se găsește în uleiurile de flori, cum sînt uleiul de mărgăritărel, de flori de tei, în ylang-ylang etc. În stare diluată, farnesolul are un miros plăcut, de mărgăritărel. Izomer cu farnesolul este *nerolidolul*, care se găsește în balsamul de Peru și în uleiul de neroli.

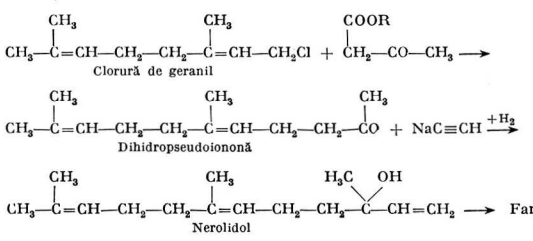
Farnesolul are o structură analoagă cu a geraniolului, iar nerolidolul cu a linaloolului. Structura s-a stabilit pe calea următoare: prin oxidare cu acid cromic farnesolul trece în aldehida respectivă, *farnesalul.* Aceasta se poate transforma în acidul respectiv (prin intermediul oximei și al nitrilului, care apoi se saponifică). *Acidul farnesic*, astfel obținut, se desface prin tratare cu alcalii tari în *dihidropseudoiononă* și acid acetic (Kerschbaum, 1913):



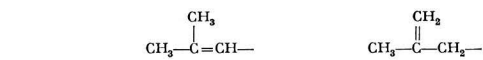
Locul dublelor legături în farnesol a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetonă, levulin-aldehidă și glicol-aldehidă:



Structura farnesolului a fost confirmată printr-o sinteză care pornește de la clorura de geranil. Prin condensarea acesteia cu ester acetilacetic sodat urmată de scindare cetonică se obține dihidropseudoionona. Această cetonă dă prin condensare cu acetilenă sodată și reducere parțială nerolidolul (v. sinteza similară a linaloolului). Nerolidolul suferă, cînd este încălzit cu anhidridă acetică, o izomerizare asemănătoare cu a linaloolului și trece în farnesol (Ruzicka):

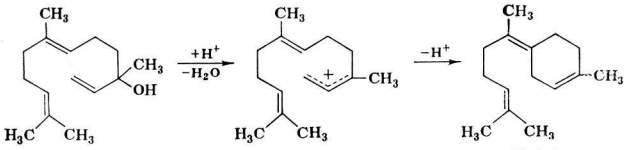


Farnesolul și nerolidolul sînt amestecuri de izomeri, conținînd grupe marginale de tip izopropilidenic și izopropenilic, întocmai ca terpenii aciclici:



Sesquiterpenoide ciclice. La stabilirea structurii acestor combinații au fost de mare folos două metode: aplicarea consecventă a regulii construcției izoprenice și dehidrogenarea cu sulf sau cu seleniu, care duce la derivați ai naftalinei. Ambele metode au fost folosite cu măiestrie de L. Ruzicka (după 1921), D. Barton, A. Birch, F. Šorm și alții.

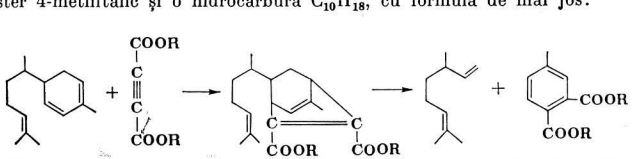
Sesquiterpenoide monociclice. *Bisabolenul*, $C_{15}H_{24}$, este, împreună cu cadinenul și cariofilenul, unul dintre sesquiterpenii cei mai răspîndiți din natură. A fost izolat din mirul de bisabol și din uleiurile de bergamot, lămîie și ace de molid. Bisabolenul a putut fi sintetizat din nerolidol prin acțiunea acidului formic, o reacție care se aseamănă mult cu ciclizarea geraniolului și a linaloolului (v. acolo):



Nerolidol Bisabolen

Bisabolenul conține trei duble legături și este deci un sesquiterpen monociclic. Locul dublelor legături a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetonă și acid levulic.

Zingiberenul, $C_{15}H_{24}$, componenta principală a uleiului din rizom de ghimbir *(Zingiber officinale)*, a fost găsit și în uleiurile altor specii botanice înrudite. Prezența a trei duble legături, identificate prin hidrogenare catalitică, dovedește structura monociclică. Conjugarea a două duble legături a fost recunoscută prin exaltația refracției moleculare și prin formarea unui aduct cu esterul acidului acetilen-dicarboxilic, care descompus termic dă ester 4-metilftalic și o hidrocarbură $C_{10}H_{18}$, cu formula de mai jos:

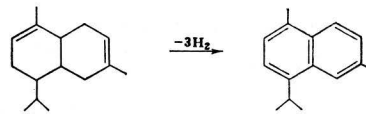


Zingiberen Aduct Ester 4-metilftalic

Prin încălzire cu sulf, zingiberenul formează cadalină (v. mai departe), o reacție în care, pe lîngă dehidrogenare, se produce și ciclizare.

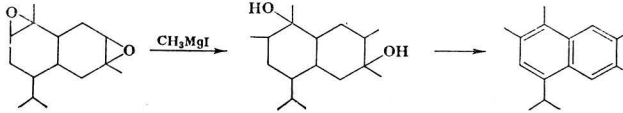
Sesquiterpenoide biciclice și triciclice. Se deosebesc după forma scheletului lor cinci grupe de sesquiterpenoide biciclice.

a. Sesquiterpenoide cu schelet de cadalină. Cadinenul, $C_{15}H_{24}$, mult răspîndit în natură, a fost izolat întîi din uleiul de *Piper cubeba* (Java). Constantele fizice ale acestei substanțe arată prezența a două duble legături. Dehidrogenarea cu sulf (aplicată în acest caz pentru prima oară de Ruzicka, 1921) duce la un derivat al naftalinei, *cadalina*, identificată ușor ca 1,6-dimetil-4-izopropilnaftalină:

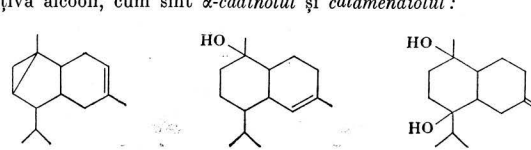


Cadinen Cadalină

Prin aceasta, poziția catenelor laterale în cadinen a fost definitiv stabilită. Locul dublelor legături a fost determinat prin transformarea cadinenului, cu acid perbenzoic, într-un diepoxid și a acestuia, cu iodură de metilmagneziu, într-un diol diterțiar. Dehidrogenarea acestuia cu seleniu duce la 1,2,6,7-tetrametil-4-izopropilnaftalină:



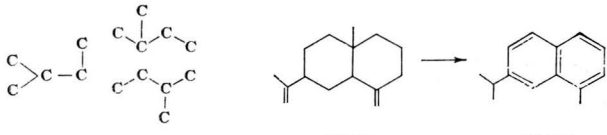
Scheletul cadalinei se mai întîlnește în sesquiterpenul triciclic, *copaen*, și în cîțiva alcooli, cum sînt *α-cadinolul* și *calamendiolul:*



Copaen α-Cadinol Calamendiol

b. Sesquiterpenoide cu schelet de eudalină. Selinenul, $C_{15}H_{24}$, a fost izolat din uleiul fructului de țelină *(Apium graviolens)*. Prin dehidrogenare cu sulf se obține un derivat al naftalinei diferit de cel obținut din cadinen, anume *eudalina* sau 1-metil-7-izopropilnaftalina (Ruzicka, 1922). Eudalina conține o singură grupă metil; una din grupele metil ale sesquiterpenului inițial se elimină deci în timpul dehidrogenării. Această grupă nu poate fi decît o

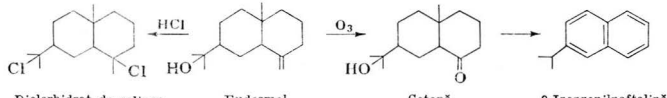
grupă metil angulară, situată în poziția 9 sau 10 a inelului naftalinic. De aici rezultă clar arhitectura scheletului selinenului:



Selinen Eudalină

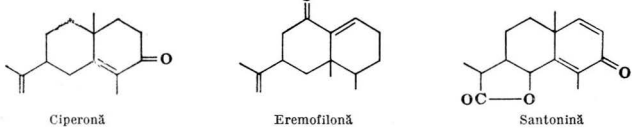
Pozițiile dublelor legături au fost stabilite prin degradări oxidative și prin înrudirea cu eudesmolul.

Eudesmolul, un alcool cristalizat, a fost izolat întîia oară din uleiul de *Eucalyptus piperita* și a fost găsit apoi și în alte uleiuri de eucalipt. Prin dehidrogenare cu sulf sau cu seleniu, eudesmolul dă eudalină. Tratat cu acid clorhidric, eudesmolul trece într-un diclorhidrat identic cu diclorhidratul obținut prin adiție de HCl la selinen. Prin ozonizare se obține o cetonă, $C_{14}H_{24}O_2$, care întîi redusă cu sodiu și alcool și apoi dehidrogenată trece în β-izopropilnaftalină:



Diclorhidrat de selinen Eudesmol Cetonă β-Izopropilnaftalină

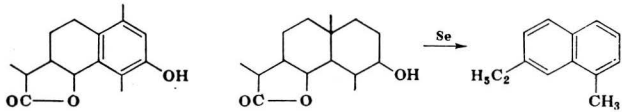
Scheletul eudalinic se mai întîlnește între altele într-o cetonă, *ciperona* (din tubercule de *Cyperus rotundus*), în timp ce *eremofilona*, deși dă eudalină prin reducere și dehidrogenare, se abate de la principiul construcției izoprenice (fără îndoială în urma unei transpoziții moleculare a grupei CH_3 din poziția 9 în poziția 10 a inelului naftalinic).



Ciperonă Eremofilonă Santonină

Santonina, $C_{15}H_{18}O_3$, izolată din frunzele și din semințele necoapte (semințe de limbricariță; *Semen contra*; *Flores cinae*) ale mai multor specii de pelin (*Artemisia cinae, A. maritima*), crescînd în bazinul Volgii, în Turkestan și în Iran, se utilizează mult în medicină pentru combaterea viermilor intestinali. Structura santoninei, studiată de Cannizzaro (1885) și alții, a fost stabilită de R. D. Haworth (1929). Santonina conține o funcție lactonică și un nucleu chinolic. Prin tratare cu acid clorhidric conc., santonina (levogiră) trece în *desmotroposantonină* (dextrogiră), o lactonă-fenol, izomeră

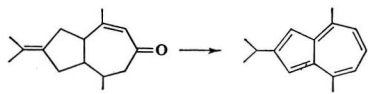
cu santonina (transpoziție chinolică, constînd în migrarea unui metil și aromatizarea unui nucleu; vol. I).



Desmotroposantonină Hexahidrosantonină 1-Metil-7-etilnaftalină

Prin hidrogenare catalitică santonina se transformă în hexahidrosantonină, care dehidrogenată cu seleniu dă 1-metil-7-etilnaftalină (cu decarboxilare). Prepararea unui mare număr de derivați, între altele prin degradare oxidativă cu permanganat, confirmă structura admisă.

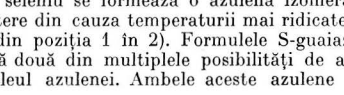
c. Sesquiterpenoide cu scheletul vetivazulenei. Uleiul eteric de vetiver își datorește importanța sa pentru industria parfumeriei celor două cetone sesquiterpenoidice biciclice stereoizomere, numite α- și β-*vetivone*. Scheletul moleculei este reprezentat printr-un inel ciclopentanic condensat cu un inel ciclo-heptanic, căci prin dehidrogenare cu sulf atît β-vetivona cît și unii derivați ai ei dau 4,8-dimetil-2-izopropilazulenă, $C_{15}H_{18}$, numită *vetivazulenă:*



β-Vetivonă Vetivazulenă

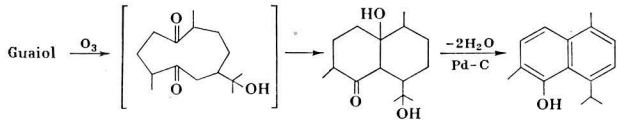
Prin măsurarea refracției moleculare s-a stabilit că β-vetivona conține două duble legături dintre care una este conjugată cu grupa cetonică, căci aceasta se reduce cu sodiu și alcool. Locul celeilalte duble legături a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetonă.

d. Sesquiterpenoide cu scheletul S-guaiazulenei. Guaiolul, un alcool cristalizat, $C_{15}H_{26}O$, izolat din uleiul de lemn de guaiac *(Bulnesia sarmienti)*, dă prin dehidrogenare cu sulf, 1,4-dimetil-7-izopropilazulena, $C_{15}H_{18}$, albastră, numită *S-guaiazulena* (litera S indică agentul de dehidrogenare, căci prin dehidrogenare cu seleniu se formează o azulenă izomeră, violetă, *Se-guaiazulena*, ce ia naștere din cauza temperaturii mai ridicate a reacției, prin migrarea metilului din poziția 1 în 2). Formulele S-guaiazulenei și a vetivazulenei reprezintă două din multiplele posibilități de a aranja trei resturi izoprenice în nucleul azulenei. Ambele aceste azulene au fost sintetizate (Plattner, 1939).

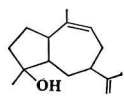


Guaiol S-Guaiazulenă

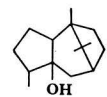
Din faptul că guaiolul opune mare rezistență hidrogenării catalitice, s-a dedus că dubla legătură este situată între doi atomi de carbon terțiari. Poziția exactă a fost determinată prin ozonizare, eliminare de apă și dehidrogenare, care duce la un naftol:



Scheletul S-guaiazulenei se mai întîlnește în alte sesquiterpenoide ca:

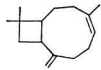


Parteniol
(din *Parthenium argentatum*)

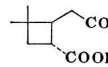


Alcoolul de patciuli
(din *Pogostemon patchouli, suavis*)

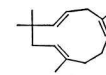
e. Sesquiterpenoide macrociclice. Cariofilena, componenta principală a uleiului de cuișoare *(Eugenia caryophyllata)* și unul din sesquiterpenii $C_{15}H_{24}$ cei mai răspîndiți, conține un curios sistem ciclic compus dintr-un inel de patru atomi condensat cu un inel de nouă atomi de carbon (Șorm, 1950). Prin oxidare se obține *acidul (+)-trans-cariofilenic.*



Cariofilenă



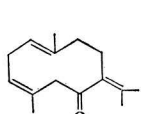
Acid (+)-*trans*-cariofilenic



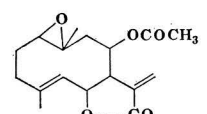
Humulenă

Humulena, o hidrocarbură ce însoțește cariofilena în uleiul de cuișoare, dar apare și în alte uleiuri eterice, conține un singur inel de 11 atomi de carbon, cu aceeași așezare a catenelor laterale ca în cariofilenă și în farnesol (Șorm, 1951; Clemo, 1951).

Germacrona, cetona nesaturată izolată din uleiul de *Geranium macrorhizum*, conține un inel de 10 atomi de carbon (Șorm). Același schelet se întîlnește și în *pirotrazină*, o epoxi-lactonă găsită în florile de piretru *(Chrysantenum cinerariaefolium).*



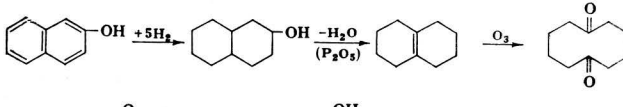
Germacronă



Pirotrazină

Azulene. S-a observat de mult că fracțiunile superioare ale anumitor uleiuri eterice, supuse unei încălziri în condiții oxidante (de ex. distilate la presiune normală, în aer), conțin hidrocarburi colorate albastru pînă la violet. S-a dovedit că acestea provin, prin dehidrogenare, din unele sesquiterpenoide (cum sînt vetivona și guaiolul, v. mai sus). Hidrocarburile intens colorate, astfel formate, derivă de la un sistem biciclic, $C_{10}H_8$, izomer cu naftalina, numit *azulenă* (P. A. Plattner și A. St. Pfau, 1936).

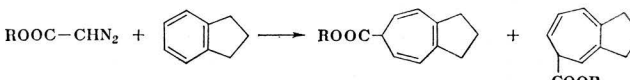
Azulena conține un inel ciclopentanic condensat cu un inel cicloheptanic și cinci duble legături; numele sistematic este deci biciclo[5.3.0]decapentaena (v. vol. I). Au fost elaborate numeroase metode pentru sinteza azulenei și a derivaților ei. Aproape toate comportă în faza finală o dehidrogenare energică, de obicei cu paladiu depus pe cărbune. Pornindu-se de la 1,6-ciclodecandiona (preparată după W. Hückel, 1929) se obține azulenă în modul următor:



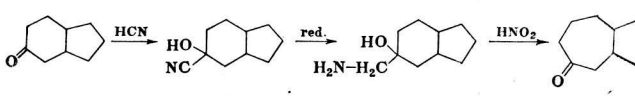
Azulenă

Se formează cantități mici de azulenă, alături de multă naftalină, din ciclodecan prin dehidrogenare peste Pd-C la 300° (V. Prelog, 1953).

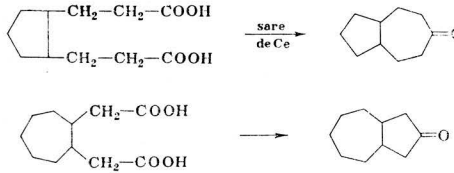
Scheletul azulenic poate fi sintetizat prin reacții de lărgiri de inele, de exemplu prin condensarea indanului cu ester diazoacetic:



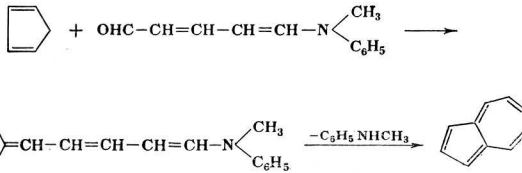
sau prin transpoziție Demianov (vol. I) (Plattner, 1947):



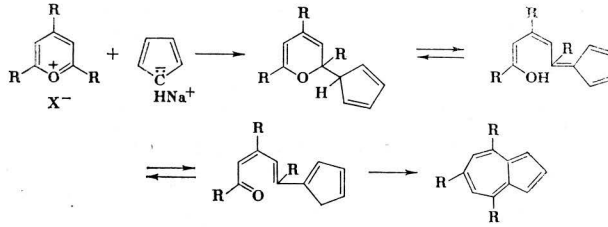
Alte metode se bazează pe reacţii de ciclizare (vol. I) ale acizilor dicarboxilici, atît din seria ciclopentanului cît şi din seria cicloheptanului:



O interesantă sinteză a azulenei a fost realizată prin condensarea ciclopentadienei cu baza Schiff obţinută din clorura de 2,4-dinitrofenil-N-piridiniu şi metilanilină (p. 692). Se formează întîi o fulvenă care, încălzită la 200—300°, cel mai bine în dizolvanţi organici, trece în azulenă (K. Hafner, 1957):



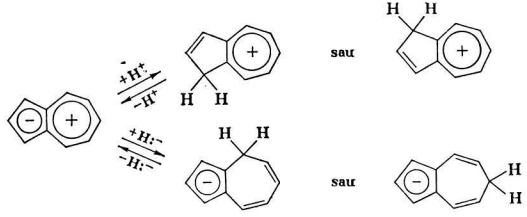
O sinteză a nucleului azulenic substituit cu grupe alchil în inelul cicloheptanic se bazează pe condensarea sărurilor de piriliu cu ciclopentadienil-sodiu (K. Hafner, 1958) (R = CH_3):



Azulena (v. şi vol. I) cristalizează în foiţe albastre-violete, cu p.t. 98° şi miros amintind pe al naftalinei. Spectrul de absorbţie al azulenei prezintă trei benzi mai importante, cu λ_{max} circa 700 mμ, 360 mμ şi 290 mμ (ε_{max} 300, 4000 resp. 47 000); cea dintîi dintre ele determină culoarea în vizibil.

Comportarea chimică indică un caracter intermediar între cel nesaturat polienic și cel aromatic. Mulți reactanți electrofili puternici distrug azulena. În condiții blînde a fost însă posibil să se obțină produși de substituție aromatici, de ex., un clor-, brom-, nitro- și un acetil-derivat, rezultat dintr-o reacție de tip Friedel-Crafts. Cu reactanți electrofili substituenții intră în poziția 1. Se obțin și dibrom-derivați, cu cei doi atomi de brom în pozițiile 1,3.

Azulenele au un caracter amfoter; ele se dizolvă în acizii sulfuric, fosforic și percloric concentrați și se precipită neschimbate la diluare cu apă (azulena nesubstituită suferă însă, curînd după ce vine în contact cu acizii, o transformare chimică). Soluțiile acestea conțin un cation. Cu hidruri metalice se obține un anion:



5. DITERPENOIDE. TRITERPENOIDE

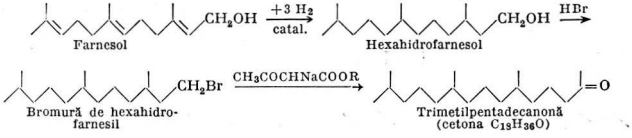
Diterpenii propriu-ziși, $C_{20}H_{32}$, sînt uleiuri vîscoase, care fierb peste 300° și se obțin din materialele vegetale prin extracție cu dizolvanți. Se cunosc mulți diterpeni mono-, bi- și triciclici, precum și alcooli, fenoli și oxizi cu schelet diterpenoidic; prezintă interes deosebit unii derivați cu schelet diterpenoidic, ca fitolul și acizii din rășinile de conifere.

Fitolul este o componentă a clorofilei (v. acolo) (R. Willstaetter) și, în consecință, apare în mari cantități în natură. Fitolul se prezintă ca un ulei vîscos, slab dextrogir, distilabil în vid înaintat, cu proprietățile unui alcool nesaturat. Din formula moleculară $C_{20}H_{40}O$, rezultă că fitolul posedă doi atomi de hidrogen mai puțin decît un alcool saturat avînd același număr de atomi de carbon; molecula sa conține deci o dublă legătură. Prin oxidare cu ozon, fitolul se rupe în aldehidă glicolică și o cetonă saturată:

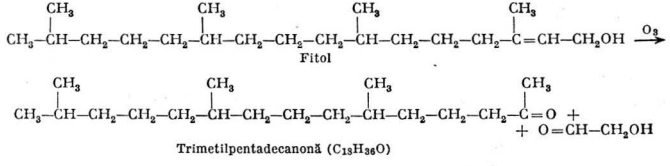
$$C_{20}H_{40}O \xrightarrow{O_3} C_{18}H_{36}O + OHC-CH_2OH$$

Admițînd că fitolul rezultă din împreunarea a patru resturi de izopren, cetona $C_{18}H_{36}O$ ar trebui să fie hexahidrofarnesil-acetonă (trimetilpentadeca-

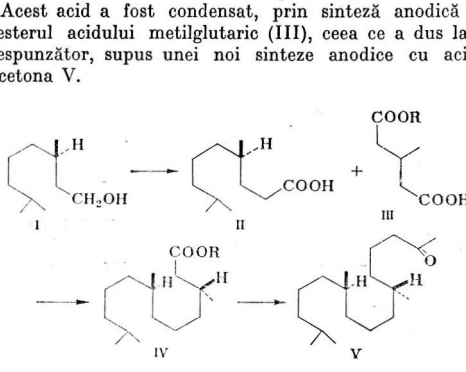
nonă). Această presupunere a fost verificată prin sinteza cetonei $C_{18}H_{36}O$ pornind de la farnesol (F. G. Fischer, 1928):



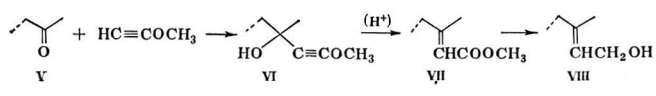
Rezultă de aici că fitolul are structura de mai jos, iar ozonoliza decurge în modul următor:



Fitolul conține doi atomi de carbon asimetrici și poate deci apărea sub forma mai multor izomeri optici. Următoarea sinteză (Weedon, 1959) a condus la izomerul optic activ natural, permițînd totodată stabilirea configurației absolute a atomilor de carbon asimetrici. D(+)-Dihidrocitronelolul (I) a fost transformat în compusul bromurat corespunzător, în nitril și acesta în acidul II. Acest acid a fost condensat, prin sinteză anodică (vol. I), cu D(−)-semiesterul acidului metilglutaric (III), ceea ce a dus la esterul IV. Acidul corespunzător, supus unei noi sinteze anodice cu acid levulic, a condus la cetona V.



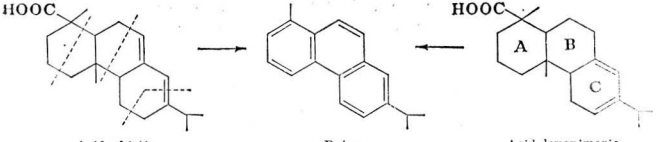
Comparația rotației optice a cetonei V cu cetona obținută din fitol a arătat că cei doi atomi de carbon asimetrici din acest produs natural au configurația D (sau *R*; v. vol. I). Sinteza a fost completată prin condensarea cetonei V cu metoxiacetilenă și transpoziția etinilcarbinolului VI cu acizi, ducînd la doi esteri (VII) izomeri geometrici. Izomerul *trans*-VII, redus cu $LiAlH_4$, dă fitolul natural (VIII).



V VI VII VIII

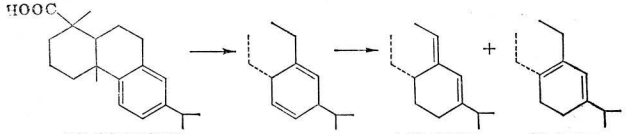
Acizii din rășinile de conifere. Porțiunea nevolatilă a oleorezinelor de conifere, în special a celor obținute din diferite specii de pin *(Pinus pinaster; Pinus maritima)*, este compusă, în cea mai mare parte, din acizi carboxilici $C_{20}H_{30}O_2$. Cel mai cunoscut dintre aceștia, *acidul abietic*, se obține din rășina numită *colofoniu* sau *sacîz*, ce rămîne după distilarea terebentinei din oleorezina inițială (p. 812). Acidul abietic este un produs artificial ce ia naștere sub influența căldurii (sau a acizilor) din *acidul levopimaric*, una din componentele primare ale oleorezinei. Acidul abietic obținut din colofoniu este amorf; el poate fi obținut cristalizat, direct din oleorezină, prin izomerizarea acidului levopimaric conținut în aceasta, la fierbere cu acid acetic. *Acidul dextropimaric*, o altă componentă primară a oleorezinei, nu este un enantiomer al acidului levopimaric (cum s-a crezut), ci un izomer de structură.

Acidul abietic are un schelet fenantrenic, după cum rezultă din dehidrogenarea cu sulf (Vesterberg, 1903) sau cu paladiu depus pe cărbune, care duce a o hidrocarbură aromatică, 1-metil-7-izopropilfenantrenul *(retenul)*, $C_{18}H_{18}$. În această reacție se elimină deci, în afară de grupa carboxil, și un metil care nu poate fi decît un metil angular. Din aceste fapte și ținînd seamă de principiul construcției izoprenice se deduce scheletul moleculei. Locul celor două duble legături, așa cum este indicat în formula de mai jos, a fost stabilit exact prin degradări oxidative sistematice (Ruzicka, 1942).



Acid abietic Reten Acid levopimaric

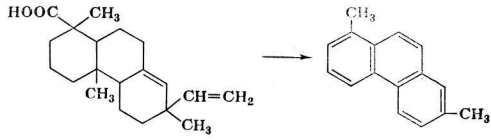
Acidul abietic a fost sintetizat din acid dehidroabietic prin hidrogenare (cu Li în etilamină și pentanol) și izomerizarea termică a dublelor legături în poziție conjugată (Burgstahler, 1961):



Acid dehidroabietic Acid abietic Un izomer

Acidul levopimaric diferă de acidul abietic prin poziția dublelor legături, situate ambele în inelul C (Ruzicka, 1940). Această poziție se recunoaște, între altele, prin formarea ușoară a unui aduct cu anhidridă maleică (același care ia naștere încet din acidul abietic, în urma deplasării dublelor legături).

Acidul dextropimaric conține o grupă vinil a cărei poziție a fost stabilită prin degradare oxidativă (Ruzicka, 1947). Acidul dextropimaric nu se izomerizează la încălzire sau tratare cu acizi și dă prin dehidrogenare cu sulf 1,7-dimetilfenantren *(pimantren)*. În această reacție se elimină, în afară de grupele carboxil și metil, și grupa vinil.

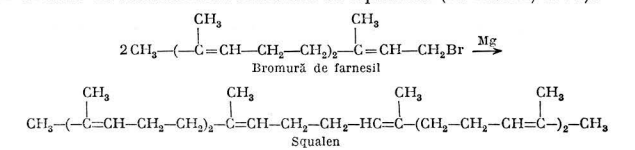


Acid dextropimaric Pimantren

Rășina de conifere (colofoniul sau sacîzul) se utilizează pe scară mare la fabricarea de lacuri și vernisuri, de rășini sintetice (rășini mixte de fenol + colofoniu și formaldehidă; albertoli) și la încleierea hîrtiei.

Triterpenoide. *Squalenul*, o hidrocarbură $C_{30}H_{50}$ (lichid vîscos, p.f. 254/5 mm) a fost izolat întîi din uleiul de ficat de rechin (Tsujimoto, 1916), dar s-a dovedit mai tîrziu de răspîndire universală, fiind un intermediar al biosintezei sterolilor în toate organismele vii (v. „Biosinteza izoprenoidelor").

O primă indicație despre structura squalenului a fost obținută printr-o sinteză pornind de la bromura de farnesil, care dă printr-o reacție Wurtz un amestec de stereoizomeri semănînd cu squalenul (P. Karrer, 1931):



Structura squalenului a fost definitiv stabilită în urma descoperirii că această hidrocarbură dă un aduct de inserție (clatrat) cu tioureea (care servește și la purificarea sa) (v. vol. I). Analiza cristalografică cu raze X a acestui aduct a arătat că toate dublele legături au configurație *trans* (Nicolaides, 1954). Sinteza Wurtz din bromură de farnesil sintetică *trans* pură a fost apoi repetată cu litiu ca metal (Isler, 1956), confirmînd structura stabilită. Din formula de mai sus se vede că molecula squalenului este compusă din două jumătăți identice, construite fiecare conform regulei izoprenice, din resturi de izopren legate „cap la coadă", dar împreunate „coadă la coadă" la mijlocul moleculei. Acest principiu constructiv se regăsește la toate celelalte triterpenoide, la carotinoide și la steroide, după cum se va vedea mai departe.

Squalenul a mai fost sintetizat prin următoarea aplicație a metodei fosforilidelor a lui Wittig (vol. I) (simultan în trei laboratoare: Tripett; Dicker și Whiting și Mondon, 1956). Se pornește de la o diilidă, obținută din 1,4-dibrombutan și trifenilfosfină, prin tratare ulterioară cu fenil-litiu (sau cu etoxid de sodiu, funcționînd de asemenea ca o bază):

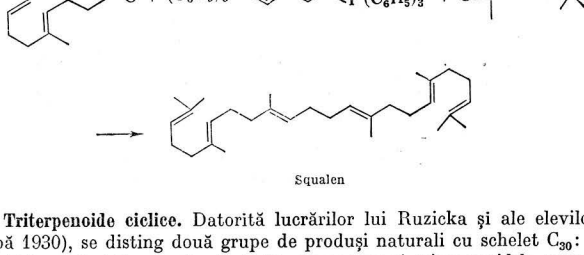
$$(C_6H_5)_3P + BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br + P(C_6H_5)_3 \longrightarrow$$

$$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}—CH_2CH_2CH_2CH_2—\overset{+}{P}(C_6H_5)_3\ 2Br^-$$

$$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}—CH_2CH_2CH_2CH_2—\overset{+}{P}(C_6H_5)_3\ 2Br^- + 2\,C_6H_5Li \longrightarrow$$

$$(C_6H_5)_3P{=}CHCH_2CH_2CH{=}P(C_6H_5)_3 + 2\,C_6H_6 + 2\,LiBr$$

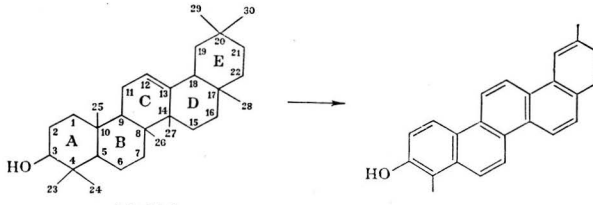
Diilida astfel obținută se combină cu geranilacetonă dînd squalen:



Squalen

Triterpenoide ciclice. Datorită lucrărilor lui Ruzicka și ale elevilor săi (după 1930), se disting două grupe de produși naturali cu schelet C_{30}: *triterpenoidele pentaciclice*, mult răspîndite în natură și *triterpenoidele tetraciclice*, mai slab reprezentate dar importante prin înrudirea lor cu steroidele și de aceea tratate împreună cu această clasă de produși naturali (reprezentant principal lanosterolul; v. acolo).

Triterpenoidele pentaciclice se divid în mai multe subgrupe, deosebite numai prin scheletul hidrocarbonat al inelului E. Ca exemplu vom menționa subgrupa β-*amirinei*, $C_{30}H_{50}O$, o componentă a rășinii de manila-elemi și a altor rășini.



β-Amirină

Ca și în alte clase de terpenoide, metoda dehidrogenării cu seleniu este de mare folos pentru stabilirea formei scheletului. Aplicată β-amirinei, metoda aceasta duce la un derivat al picenului, în care se conservă pe lîngă două catene laterale metil și grupa HO din poziția 3 a substanței primitive (grupă nelipsită în toate triterpenoidele din această clasă).

Se cunosc nu mai puțin decît 21 de compuși aparînd în natură și care au fost obținuți din β-amirină prin diferite transformări chimice. Printre aceștia se numără următorii (cifrele indică pozițiile substituenților):

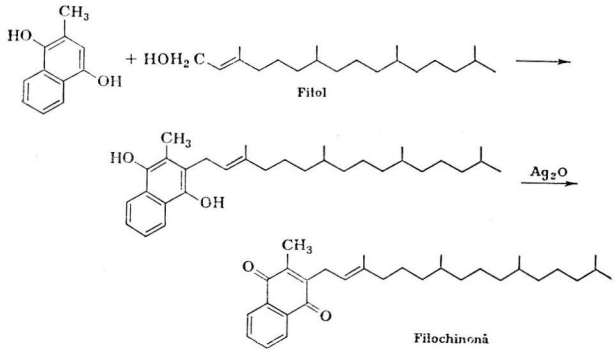
Maniladiol:	$C_{30}H_{50}O_2$; *epi* OH 16
Eritrodiol:	$C_{30}H_{50}O_2$; OH 28
Genină A:	$C_{30}H_{50}O_3$; OH 16, 28
Acid oleanolic:	$C_{30}H_{48}O_3$; COOH 17
Hederagenină:	$C_{30}H_{48}O_4$; OH 24, COOH 17
Acid gliciretic:	$C_{30}H_{46}O_4$; O 11, COOH 20

Inelele A, B și C în triterpenoidele pentaciclice și substituenții acestor inele au o configurație sterică identică aceleia din triterpenoidele tetraciclice și din steroide. Aceasta pledează pentru o biogeneză comună a tuturor acestor produși naturali (v. „Biosinteza izoprenoidelor").

Chinone, cromanoli și cromenoli cu catene izoprenoide. O grupă de produși naturali compuși dintr-o catenă izoprenoidă aciclică, saturată sau nesaturată, legată de unul din inelele numite în titlul de mai sus, sînt remarcabile prin marea lor activitate biologică.

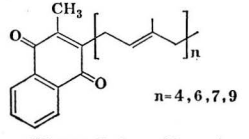
Vitamina K_1 *(filochinona)* a fost descoperită de Dam (1929) în plante verzi. Se găsește în cantități relativ mari în alfalfa. Structura a fost stabilită prin degradare oxidativă și prin sinteză. Prima duce la acidul 2-metil-α-naftochinon-3-acetic și la cetona $C_{18}H_{36}O$ (trimetilpentadecanona), identică celei obținute din fitol (Doisy). Sinteza a fost realizată prin condensarea

2-metil-naftohidrochinonei cu fitol în prezență de acid oxalic sau de eterat de fluorură de bor (Isler, 1939):



Filochinona este un ulei galben, foarte sensibil față de lumină și alcalii. Lipsa de vitamină K provoacă tulburări în coagularea sîngelui. În organismul mamiferelor vitamina K este produsă de flora intestinală.

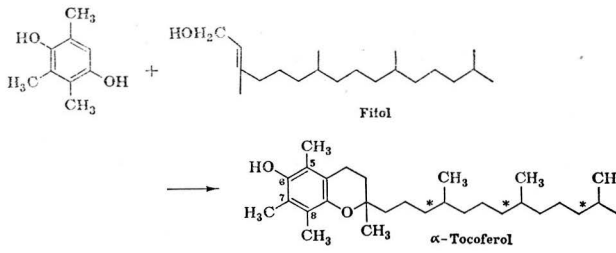
Termenul vitamină K este un nume colectiv. *Vitaminele* K_2 produse de bacterii au catene laterale mai lungi și mai nesaturate decît a filochinonei. Vitaminele K_2 se numesc și *menachinone*-4, -6, -7, sau -9, după numărul resturilor de izopren din catena laterală (Isler).



Vitamine K_2 (menachinone-n)

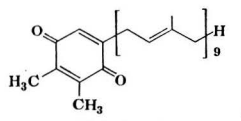
Vitamina E (tocoferolul) a fost descoperită de Evans (1922) în uleiul de embrion de grîu și, mai tîrziu, în alte materiale vegetale. Lipsa de vitamină E produce o degenerare a mușchilor. Vitamina E este indispensabilă bunei funcționări a organelor genitale. Ea intervine în procesele de oxidare celulară, în metabolismul creatininei din mușchi și în metabolismul hidraților de carbon favorizînd depunerea glicogenului în țesuturi. Termenul vitamină E este de asemenea un nume colectiv care cuprinde opt compuși diferiți, toți posedînd un inel de croman (p. 667) metilat și hidroxilat. Patru din ei, numiți *tocoferoli*, au o catenă laterală saturată derivînd de la fitol, iar ceilalți patru, numiți *tocotrienoli*, au o catenă cu același schelet, dar cu trei duble legături. Vitaminele E sînt lichide incolore, viscoase, formează însă derivați (esteri, uretani) cristalizați.

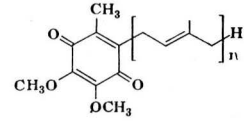
Structura α-tocoferolului a fost stabilită în 1938 (Fernholz) și curînd după aceea a fost realizată sinteza sa (Karrer). O altă sinteză a fost realizată prin condensarea trimetil-hidrochinonei cu fitol, în prezență de acizi (Isler):



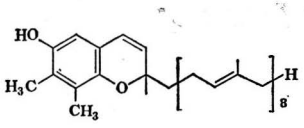
În β-tocoferol lipsește metilul de la C^7, în γ-tocoferol cel de la C^8, iar din δ-tocoferol lipsesc doi metili, de la C^7 și C^8. Cei patru tocotrienoli, α, β, γ și δ, seamănă cu tocoferolii în ce privește numărul și pozițiile metililor din ciclul cromanic, dar posedă trei duble legături în catena laterală, în pozițiile marcate în formula de mai sus cu o steluță.

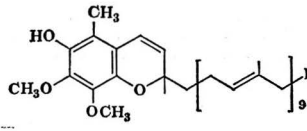
Din cloroplaste, organele microscopice conținînd clorofilă ale frunzelor verzi, a fost izolată o benzochinonă izoprenoidă, *plastochinona* (Kofler, 1946), care joacă un rol esențial în fotosinteză. *Ubichinonele*, descoperite simultan de Morton și Green (1958), sînt substanțe de răspîndire universală, localizate în mitochondrii, organe minuscule, bogate în enzime, aparînd în toate celulele vii. Ubichinonele au funcțiune de coenzime transmițătoare de electroni (de unde și numele lor vechi de coenzimă Q). Ele intervin, ca și menachinonele, în procesul oxido-reducerii citocromului *c* (p. 774), precum și în sinteza acidului adenosin-trifosforic din acid adenosin-difosforic și fosfat anorganic.


Plastochinonă

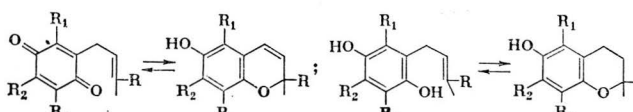

Ubichinone (n = 4 – 10)

Doi cromenoli izomeri cu aceștia compuși au fost izolați, unul din tutun, altul din rinichiul uman (Isler, 1961):


Cromenol izomer cu plastochinona


Cromenol izomer cu ubichinona-10

Deşi activităţile acestor compuşi şi fenomenele biologice la care ei participă sînt foarte diferite, există o relaţie structurală între ele: vitaminele K, ubichinonele şi plastochinona nu sînt simple chinone, iar vitaminele E simpli cromanoli, căci fiecare din aceste grupe poate exista în natură într-o formă deschisă şi una ciclizată:



Avînd în vedere marea lor importanţă biologică, au fost realizate sintezele mai tuturor acestor compuşi, prin extinderea metodei expusă mai sus. Pornindu-se de la *solanesol*, un alcool terpenoidic cu 45 atomi de carbon, izolat din tutun:

Solanesol

au fost sintetizate menachinona-9, ubichinona-9, plastochinona şi tocochinona-9.

II. CAROTINOIDE

Carotinoidele sînt pigmenţi galbeni, portocalii sau roşii, de răspîndire universală atît în regnul vegetal cît şi în cel animal. Organismul animal nu are facultatea de a sintetiza carotinoide; toate carotinoidele găsite în animale sînt de origine vegetală şi sînt introduse în organism odată cu hrana. Funcţiunea fiziologică a carotinoidelor în plante nu este încă binecunoscută; în organismul animal carotinoidele joacă un rol esenţial prin relaţiile lor cu vitamina A şi cu substanţele din retină, importante pentru vedere.

Carotina din morcov *(Daucus carota)* a fost izolată, în stare cristalizată, de Wackenroder (1831), iar Berzelius a studiat colorantul galben din frunzele tomnatice (1837). În lucrările sale fundamentale despre clorofilă (v. acolo), Willstaetter (1907) a observat că acest colorant este întotdeauna însoţit de o hidrocarbură, *carotina*, $C_{40}H_{56}$, şi de un diol înrudit cu aceasta, *xantofila*, $C_{40}H_{56}O_2$. În urma descoperirii înrudirii dintre carotinoide şi vitamina A (1928), studiul carotinoidelor a fost reluat în special de P. Karrer, R. Kuhn şi L. Zechmeister (după 1930), conducînd la izolarea şi stabilirea structurii şi la sintezele principalelor carotinoide.

În materialele naturale în care se găsesc, carotinoidele apar în concentraţii mici (mai puţin de 0,1% în morcov). Ele se autoxidează uşor. De obicei, materialele naturale conţin mai multe carotinoide cu proprietăţi mult asemănătoare. Separarea lor relativ grea reuşeşte în cele mai multe cazuri prin metoda cromatografică.

Pentru decelarea carotinoidelor sînt de folos reacțiile de culoare (albastru-închis sau albastru-violet) pe care le dau cu acizi tari, ca acidul sulfuric conc., acidul clorhidric și acidul percloric, precum și cu triclorurile de arsen și de antimoniu (reacția Carr-Price, 1926). Reacțiile acestea sînt nespecifice, fiind întîlnite și la alte poliene. Spectrele de absorbție sînt de mare folos pentru caracterizarea carotinoidelor.

Pînă în prezent au fost izolate circa 70 de carotinoide și a fost determinată structura a circa 50 dintre ele. Majoritatea au molecule compuse din 40 atomi de carbon și numai cîteva au molecule mai mici. Acestea sînt probabil produși de degradare oxidativă ai carotinoidelor propriu-zise (v. bixina, mai departe).

Carotinoidele se împart în *hidrocarburi carotinoidice*, $C_{40}H_{56}$, și în *derivați oxigenați* ai acestora (alcooli, epoxizi, oxizi furanoidici și cetone); o a treia grupă cuprinde cîțiva acizi carboxilici, conținînd în moleculă mai puțin decît 40 atomi de carbon. Carotina și xantofila, izolate de Willstaetter și considerate ca substanțe pure, sînt, după cum au dovedit lucrările ulterioare, amestecuri de mai multe substanțe izomere, mult asemănătoare. Numele de *xantofile* (introdus de Berzelius) a fost păstrat pentru a desemna grupa alcoolilor cu schelet carotinoidic.

De obicei, xantofilele se găsesc, în plante, esterificate cu acizi grași superiori. De aceea, după extragerea materialului natural uscat, într-o atmosferă de gaz inert (H_2, N_2) cu dizolvanți (benzen, eter de petrol, eter, metanol, etanol etc.) și îndepărtarea dizolvantului, reziduul este supus unei hidrolize cu KOH metanolic. O primă separare a carotinoidelor brute, astfel obținute, se realizează apoi prin repartiție între doi dizolvanți nemiscibili, de ex. eter de petrol și metanol. Unele carotinoide rămîn dizolvate în dizolvantul nepolar (*carotinoide epifazice*, printre care se numără toate hidrocarburile), iar altele trec în dizolvantul polar (*carotinoide hipofazice*: xantofilele cu doi hidroxili, epoxizii). Carotinoidele cu un singur hidroxil se repartizează aproximativ uniform între ambele faze. Purificarea fină se efectuează prin cromatografie pe oxid de aluminiu, oxid de calciu etc.

Hidrocarburi carotinoidice. *Licopina*, $C_{40}H_{56}$, cristale de culoare roșie închis-violetă (prin pulverizare roșie închis-brună), cu p. t. 175°, solubile în benzen și sulfură de carbon, aproape insolubile în etanol, este colorantul din pătlăgelele roșii *(Solanum lycopersicum)*, dar a mai fost identificată în peste 70 de specii vegetale, mai ales în fructe, precum și în unele materiale animale (unt, ser sanguin și ficat omenesc).

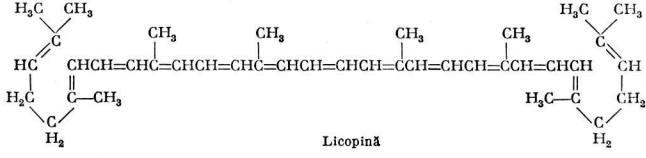
Culoarea închisă a licopinei se datorește numărului mare de duble legături conjugate. La hidrogenarea catalitică se absorb 13 moli de hidrogen și se obține *perhidrolicopina*, $C_{40}H_{82}$. De aici rezultă că licopina este o hidrocarbură aciclică cu 13 duble legături.

Prin degradare cu ozon se obține acetonă, cu un randament care indică prezența a două grupe marginale $(CH_3)_2C=$. De asemenea se obține acid succinic; de aici rezultă prezența grupei:

$$=CH—CH_2—CH_2—CH=$$

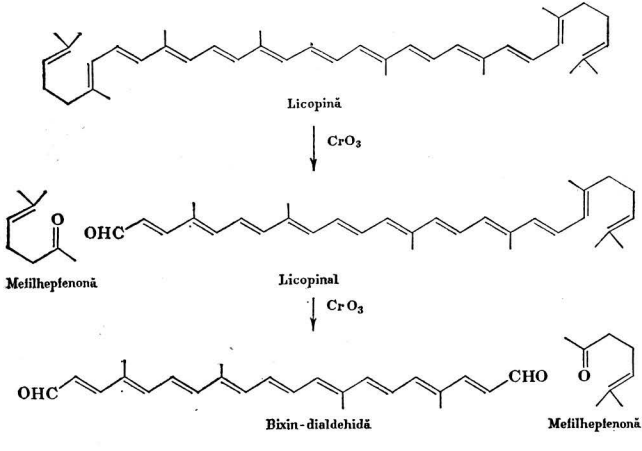
Prin oxidare cu permanganat și cu acid cromic s-a obținut acid acetic într-o proporție care corespunde la 6 catene laterale metil. În sfîrșit s-a sintetizat perhidrolicopina din dihidrofitol prin transformare cu PBr_5 în compusul bromurat respectiv și sinteză Wurtz.

Molecula licopinei se compune din două jumătăți identice, simetrice. Fiecare jumătate este compusă din patru resturi izoprenice, legate cap la coadă; la mijlocul moleculei se inversează deci modul de legare a resturilor izoprenice. Acest principiu constructiv se întîlnește în toate carotinoidele și sugerează ipoteza că planta construiește moleculele carotinoidelor prin îmbinarea a două molecule ale unei diterpenoide (Karrer, 1931):



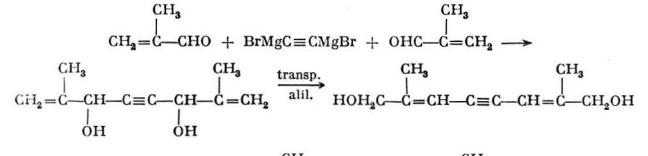
Licopină

Prin oxidarea licopinei cu acid cromic se obține metilheptenonă (cunoscută ca produs de oxidare a terpenoidelor aciclice; v. p. 790) și o aldehidă polienică, *licopinalul*, a cărei oxidare, în continuare, duce la *bixin-dialdehidă*. Compusul acesta a fost transformat (prin deshidratarea dioximei, cu anhidridă acetică, și hidroliza dinitrilului obținut, v. vol. I) în acidul respectiv, *norbixina*, o carotinoidă naturală, cunoscută (R. Kuhn, 1932):

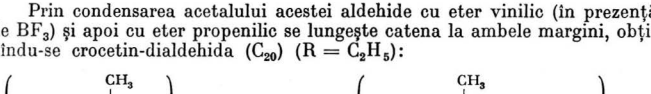


Prin acțiunea N-bromsuccinimidei asupra licopinei se formează probabil un dibrom-derivat (neizolabil) la cîte una din grupele CH_2 de la fiecare margine; acesta elimină spontan 2HBr, obținîndu-se *dehidrolicopina*, o polienă cu 15 duble legături conjugate.

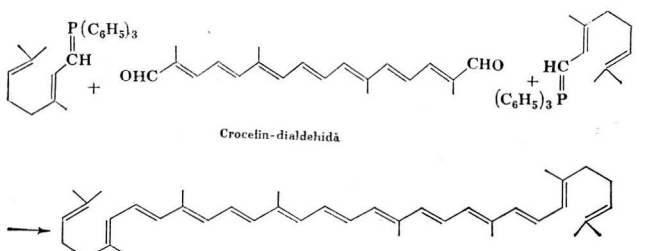
Sinteze. Vom menționa aici o sinteză (Isler, 1956), bazată pe metoda fosfor-ilidelor a lui Wittig. Se pornește de la o dialdehidă C_{10}, obținută pe calea următoare:



Prin condensarea acetalului acestei aldehide cu eter vinilic (în prezență de BF_3) și apoi cu eter propenilic se lungește catena la ambele margini, obținându-se crocetin-dialdehida (C_{20}) ($R = C_2H_5$):



Această dialdehidă se condensează apoi cu geraniliden-trifenilfosfor-ilidă, obținându-se licopină:

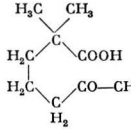


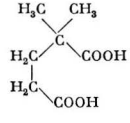
Crocetin-dialdehidă

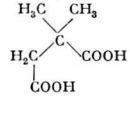
Licopină

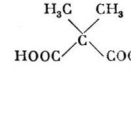
β-*Carotina*, $C_{40}H_{56}$, cristalizează din benzen-metanol în prisme hexagonale de culoare violetă închis, iar din eter de petrol în plăci rombice de culoare roșie închis, cu p.t. 183°. β-Carotina este extraordinar de răspîndită în natură, fiind conținută în toate părțile verzi ale plantelor, ca un însoțitor permanent al clorofilei (alături de luteină, de epoxid de luteină și uneori de α-carotină).

Prin hidrogenare catalitică s-a stabilit că molecula β-carotinei conține 11 duble legături (Zechmeister, 1928). *Perhidrocarotina* obținută are formula $C_{40}H_{78}$ și deci în moleculă există două cicluri. Prin oxidarea β-carotinei cu ozon și cu permanganat se formează *acidul geronic*, *acidul α,α-dimetilglutaric*, *acidul α,α-dimetilsuccinic* și *acidul dimetilmalonic*, adică aceiași produși care se formează în condiții similare din β-iononă (v. acolo) (Karrer, 1929):

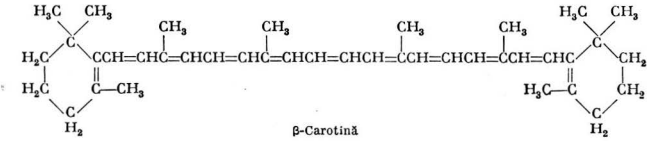

Acid geronic


Acid α,α-dimetilglutaric

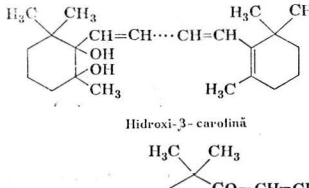

Acid α,α-dimetilsuccinic

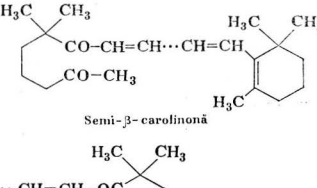

Acid dimetilmalonic

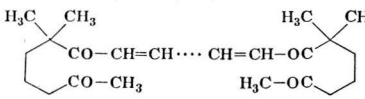
La oxidarea cu permanganat se formează patru molecule de acid acetic, de unde rezultă prezența a patru grupe laterale metil. S-a tras de aici concluzia că molecula β-carotinei conține două inele β-iononice marginale, unite printr-o catenă compusă din patru resturi izoprenice (Karrer, 1931):


β-Carotină

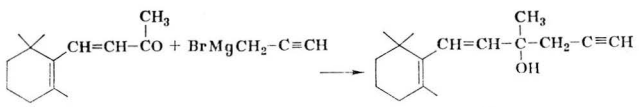
Prin oxidarea β-carotinei cu acid cromic, în condiții blînde, se formează întîi un diol, *hidroxi-β-carotina*, care oxidat cu tetraacetat de plumb duce la *semi-β-carotinonă*, în care unul din inelele β-iononice este deschis. Prin repetarea acestor operații se obține *β-carotinona*.


Hidroxi-β-carotină


Semi-β-carotinonă

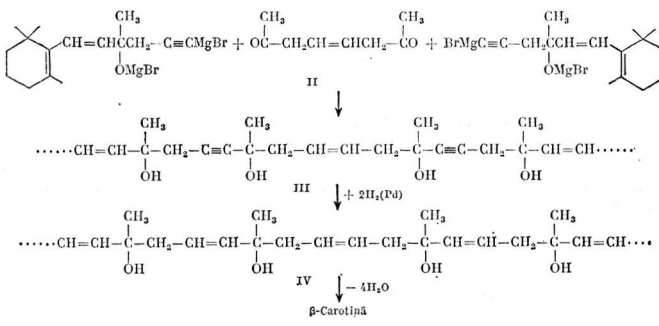

β-Carotinonă

Sinteze ale β-carotinei. Pornind de la β-iononă şi magnezianul bromurii de propargil se obţine un carbinol acetilenic (I):



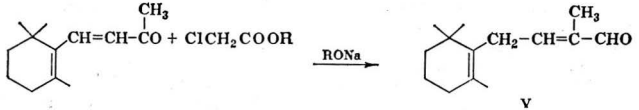
I

Compusul magnezian preparat din I şi C_2H_5MgBr, condensat cu dicetona nesaturată II, duce la un tetrol (III), care hidrogenat parţial la triplele legături se transformă în tetrolul IV. Acesta trece prin eliminare de apă în β-carotină, identică cu produsul natural (Karrer, 1949):



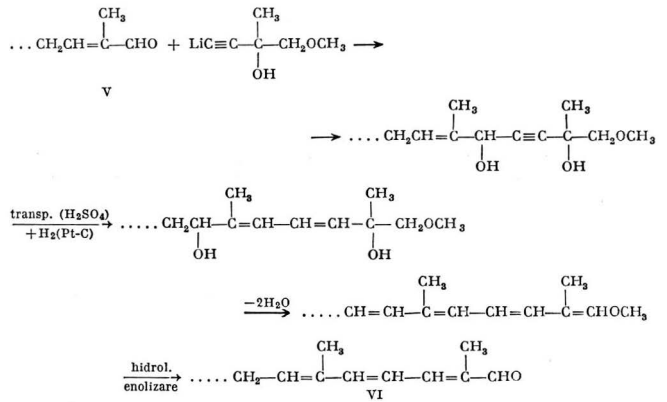
O sinteză mult asemănătoare a fost publicată simultan de Inhoffen (1950).

O altă sinteză porneşte de la o aldehidă C_{14} (V), obţinută de Ishikawa şi Matsuura (1937) din β-iononă şi cloracetat de etil (prin sinteză Darzens). În această reacţie se produce o deplasare a dublei legături:

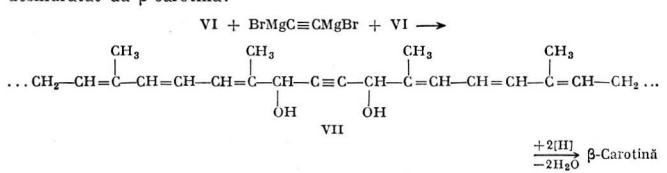


V

Aldehida C_{14} (V) a fost folosită în mai multe sinteze totale de carotinoide. Ea a fost transformată în β-carotină, conform următoarei scheme (Inhoffen, 1949):



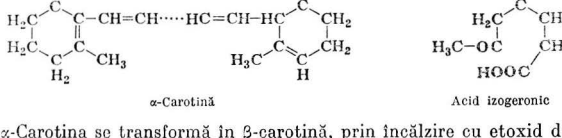
Aldehida VI se condensează cu compusul magnezian al acetilenei, obținîndu-se un intermediar (VII), care hidrogenat parțial la tripla legătură și deshidratat dă β-carotină:



α-Carotina, $C_{40}H_{56}$, formează cristale violete cu p. t. 187°, [α] +315° (în lumină de cadmiu); a fost descoperită (simultan de R. Kuhn și P. Karrer; 1931) la cromatografierea carotinei brute. α-Carotina este aproape tot atît de răspîndită în materialele animale și vegetale ca β-carotina, dar se găsește întotdeauna în proporție mai mică decît aceasta (urme, pînă la 25%, față de β-carotină).

Structura α-carotinei (Karrer, 1931) se bazează pe următoarele fapte experimentale: prin hidrogenare catalitică se constată prezența a 11 duble legături. Banda principală a spectrului de absorbție în ultraviolet este deplasată cu 12 mμ spre lungimi de undă mai mici, în raport cu a β-carotinei;

prin urmare, dublele legături nu sînt toate conjugate. Compusul este optic activ și posedă deci un atom de carbon asimetric, spre deosebire de β-carotină. Prin ozonizare se obține, alături de acid geronic, și *acid izogeronic*. Urmează de aici că α-carotina se deosebește de β-carotină prin aceea că unul din inele este α-iononic:



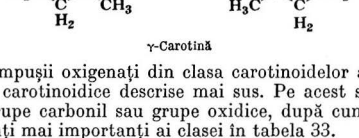
α-Carotină

Acid izogeronic

α-Carotina se transformă în β-carotină, prin încălzire cu etoxid de sodiu la 100—110°. O sinteză a α-carotinei racemice a fost realizată printr-o variantă a primei sinteze a β-carotinei descrise mai sus (Karrer, 1950).

γ-Carotina, $C_{40}H_{56}$, cristale roșii cu luciu superficial albastru, p. t. 178°, a fost descoperită la cromatografierea carotinei brute (0,1% față de β-carotină, în morcov). Se găsește relativ rar în natură.

Molecula γ-carotinei are în una din jumătățile ei o structură identică cu a β-carotinei, iar în cealaltă, cu a licopinei:



γ-Carotină

Xantofile. Compușii oxigenați din clasa carotinoidelor au același schelet ca hidrocarburile carotinoidice descrise mai sus. Pe acest schelet sînt fixate grupe hidroxil, grupe carbonil sau grupe oxidice, după cum se arată pentru cîțiva reprezentanți mai importanți ai clasei în tabela 33.

Luteina (xantofila), $C_{40}H_{56}O_2$, formează cristale galbene în transparență, cu luciu superficial violet metalic, p. t. 193°, puternic dextrogire. După β-carotină, luteina este cea mai răspîndită carotinoidă din natură. Ea însoțește carotina și clorofila în toate plantele verzi. De asemenea, luteina apare în numeroase flori galbene și roșii, de multe ori ca ester (cum este, de ex., dipalmitatul de luteină, *heleniena*, din *Helenium autumnale* și din multe alte flori). Se găsește de asemenea în multe țesuturi animale, în concentrație mai mare în gălbenușul de ou, în ovare și în penele de canar.

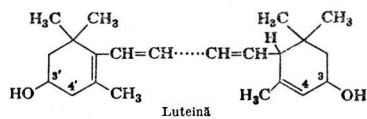
Structura luteinei (Karrer, 1930—1933) se bazează pe următoarele fapte experimentale: hidrogenarea catalitică arată prezența a 11 duble legături. Spectrul de absorbție este identic cu al α-carotinei, prin urmare și sistemul polienic cromofor este același (atomii de oxigen sînt deci fără influență).

Tabela 33

Carotinoide conținînd oxigen

Carotinoide	Formulă	Grupe funcționale
Schelet de licopină:		
Licoxantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
Licofilă	$C_{40}H_{56}O_2$	2 HO în 3 și 3′
Schelet de γ-carotină:		
Rubixantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
Schelet de β-carotină:		
Criptoxantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
Zeaxantină	$C_{40}H_{56}O_2$	2HO în 3 și 3′
Anteraxantină	$C_{40}H_{56}O_3$	monoepoxid al zeaxantinei
Violaxantină	$C_{40}H_{56}O_4$	diepoxid al zeaxantinei
Auroxantină	$C_{40}H_{56}O_4$	dioxid furanoidic al zeaxantinei
Rodoxantină	$C_{40}H_{50}O_2$	2 CO în 3 și 3′
Astacină	$C_{40}H_{48}O_4$	4 CO în **3**, 4, 3′, 4′
Astaxantină	$C_{40}H_{52}O_4$	2 HO în 3,3′; 2 CO în 4,4′
Capsantină	$C_{40}H_{56}O_3$	2 HO și CO în inel deschis
Schelet de α-carotină:		
Epoxidul α-carotinei	$C_{40}H_{56}O$	epoxi
Luteină	$C_{40}H_{56}O_2$	2 HO în 3 și 3′
Epoxidul luteinei	$C_{40}H_{56}O_3$	2 HO și epoxi
Flavoxantină	$C_{40}H_{56}O_3$	monoxid furanoidic al luteinei

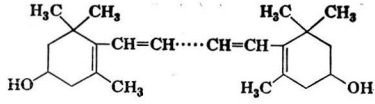
Ambii atomi de oxigen aparțin unor grupe HO (reacție Zerevitinov, esterificare, eterificare). Prin oxidare se obține acid acetic (provenit din grupele metil laterale, la fel ca în carotine) și acizii α,α-dimetilsuccinic și dimetilmalonic (nu însă acizii α,α-dimetilglutaric și geronic, v. mai sus). Perhidroluteina, care conține două grupe HO secundare, a fost transformată într-o dibromură și aceasta redusă la o hidrocarbură saturată, optic activă, mult asemănătoare sau chiar identică cu perhidro-α-carotina. Din toate acestea rezultă că luteina este o dihidroxi-α-carotină, iar pozițiile grupelor HO ar putea fi 3 sau 4 și 3′ sau 4′. Dacă grupa HO din inelul α-ionononic s-ar afla în 4, ea ar avea caracter enolic; neavînd caracter enolic această grupă se află în 3. Faptul că nu se obține la oxidare acidul α,α-dimetilglutaric arată că și grupa HO din inelul β-ionononic se află în poziția 3′.



Luteină

Zeaxantina, $C_{40}H_{56}O_2$, plăci galbene cu p. t. 215°, a fost descoperită în porumb (Karrer, 1929), dar a fost întîlnită apoi în numeroase alte vegetale. Esterul dipalmitic al zeaxantinei, *fisaliena*, a fost descoperit în fructele de papălău *(Physalis alkekengi* și *P. franchetii)* și apare și în alte fructe.

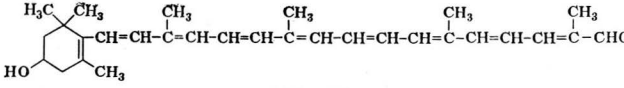
Prin metode asemănătoare celor folosite la luteină s-a dovedit că zeaxantina are structura 3,3′-dihidroxi-β-carotinei:



Zeaxantină

Zeaxantina a fost obținută din luteină prin încălzire cu etoxid de sodiu, ceea ce provoacă deplasarea dublei legături izolate într-o poziție conjugată. (Despre o altă sinteză parțială, din rodoxantină, v. mai jos.) Zeaxantina a fost obținută și prin sinteză totală (O. Isler, 1956).

Prin oxidarea blîndă a zeaxantinei cu permanganat se obține o aldehidă, $C_{30}H_{40}O_2$, *β-citraurina*:



β-Citraurină

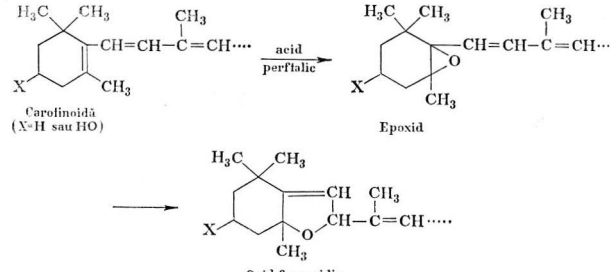
β-Citraurina a fost găsită în cojile de portocală *(Citrus aurantium)*, alături de carotină, criptoxantină, zeaxantină, luteină și violaxantină (Zechmeister, 1936). Nu a mai fost întîlnită în natură.

Criptoxantina, $C_{40}H_{56}O$, a fost găsită în *Carica papaya*, în *Physalis*, în ardei, în diverse alte plante, în gălbenușul de ou și în unt. Criptoxantina este 3-hidroxi-β-carotină.

Licoxantina este 3-monohidroxi-, iar *licofila* este 3,3′-dihidroxilicopina.

Oxizi din grupa carotinoidelor. Prin tratarea unei carotinoide cu acid monoperftalic se transformă fie o singură, fie două duble legături în grupe epoxi (reacție Prilejaev, v. vol. I). Numai dubla legătură din inelul β-ononic se oxidează în modul acesta; nu se cunoaște nici un exemplu de o astfel de oxidare a dublei legături izolate din inelul α-ononic al unei carotinoide. β-Carotina poate deci forma un *monoepoxid* și un *diepoxid*; α-carotina nu poate forma decît un monoepoxid. Epoxizii carotinoidici sînt extraordinar de sen-

sibili față de acizi. Cu urme de acid clorhidric ei suferă o izomerizare, trecînd în oxizi cu structură furanoidică (Karrer, 1945):

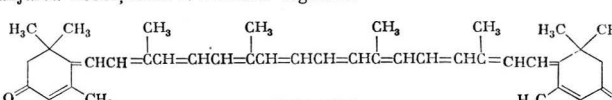


Simultan cu aceasta se produce și o reacție secundară: o parte din epoxid elimină oxigen, regenerînd carotinoida inițială.

Aplicarea acestor reacții la diverse carotinoide a arătat că mulți (în total 11) dintre epoxizii și oxizii furanoidici obținuți sintetic sînt identici cu carotinoide izolate mai de mult din produși naturali. Astfel, *anteraxantina* din *Lilium tigrinum* este monoepoxidul zeaxantinei, iar *violaxantina*, colorantul panselei galbene *(Viola tricolor)* și al altor flori, este diepoxidul zeaxantinei; *flavoxantina*, din gura-leului *(Antirrhinum majus)*, din piciorul-cocoșului *(Ranunculus acu)* și din alte flori, este monoxidul furanoidic al luteinei, iar *auroxantina*, din *Viola tricolor* (izomeră cu violaxantina, din care probabil provine), este dioxidul furanoidic al zeaxantinei.

Înrudirea structurală a carotinoidelor naturale sugerează ideea că ele provin dintr-un precursor unic. Este probabil că epoxizii naturali provin din carotinoide prin oxidare, iar oxizii furanoidici, prin izomerizare, din epoxizii care îi însoțesc de obicei în plante.

Cetone din grupa carotinoidelor. *Rodoxantina*, $C_{40}H_{50}O_2$, descoperită în frunzele roșii-brune ale plantei acuatice broscariță *(Potamogeton natans)*, apare și în diferite conifere; p. t. 219°. Hidrogenarea catalitică indică prezența a 12 duble legături, care, avînd în vedere spectrul de absorbție la lungime de undă mare, trebuie să fie conjugate cu două grupe cetonice. De aici rezultă aranjarea neobișnuită a dublelor legături:

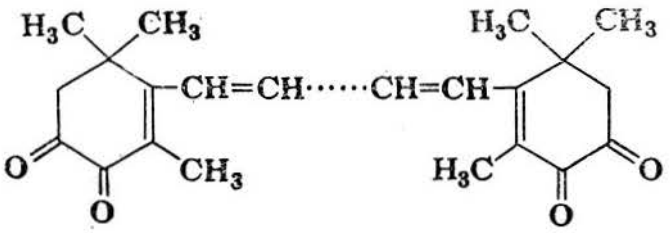


Rodoxantină

Prin reducere cu zinc și acid acetic se formează *dihidrorodoxantină*, care conține sistemul cromofor al β-carotinei (adiție în pozițiile 1—24). Reducerea acestui compus cu izopropoxid de aluminiu duce la zeaxantină.

Astacina, $C_{40}H_{48}O_4$, cristale aciculare cu luciu superficial violet, p. t. 243°, este colorantul roșu al carapacei homarului *(Astacus gammarus)* și al altor crustacee.

Astacina are structura unei tetracetone a β-carotinei. Din comportarea chimică rezultă că grupele CO din pozițiile 3 și 3′ sînt enolizate.

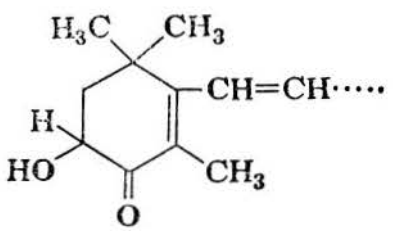


Astacină

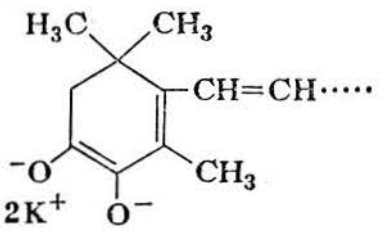
Astacina nu este pigmentul originar al crustaceelor, ci se formează din acesta în cursul operațiilor de izolare.

Astaxantina, $C_{40}H_{52}O_4$, cristale cu p. t. 216° (desc.), este conținută în tegumentele exterioare și în ouăle crustaceelor sub forma unei combinații cu o proteină (o cromoproteidă), *ovoverdina*, de culoare verde-brună sau albastră-neagră (R. Kuhn, 1938). Schimbarea culorii din verde închis în roșu, care se produce la fierberea racilor în apă, este datorită denaturării proteinei și punerii în libertate a grupei prostetice carotinoidice. În afară de crustacee, astaxantina se găsește în multe alte clase de animale, de la protozoare pînă la animale superioare, pești, păsări și mamifere, precum și într-o algă verde.

Astaxantina este un tetrahidro-derivat al astacinei. În mediu alcalin, astaxantina consumă oxigen din aer, trecînd în astacină. În absența aerului, astaxantina formează cu hidroxidul de potasiu o sare colorată în albastru închis, cu structura unui endiolat:



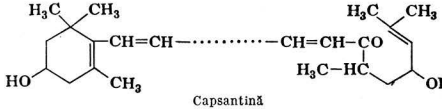
Astaxantină



Endiolat de potasiu

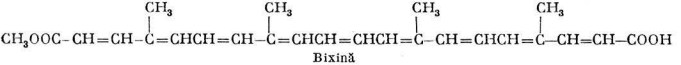
Culoarea închisă a ovoverdinei a fost atribuită formării unei sări a acestui anion cu proteina.

Capsantina, $C_{40}H_{56}O_3$, cristale roşii-carmin (p. t. 176°), pigmentul din ardeiul roşu (Zechmeister, 1927; Cholnoky, 1957), nu se găseşte decît în puţine plante.



Capsantină

Acizi din grupa carotinoidelor. *Bixina*, $C_{25}H_{30}O_4$, este un colorant galben (numit şi orlean sau rucu), izolat dintr-o plantă tropicală *(Bixa orellana)* şi mult folosit înainte de apariţia coloranţilor sintetici. Bixina este esterul monometilic al unui acid dicarboxilic nesaturat, *norbixina*. Structura bixinei a fost stabilită pe baza oxidării cu acid cromic (care arată prezenţa a patru grupe metil laterale) şi a degradării cu ozon (R. Kuhn, 1928—1933).

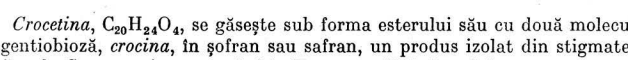


Bixină

Structura aceasta a fost confirmată prin sinteza totală a perhidronorbixinei (Karrer, 1932) şi mai tîrziu a bixinei însăşi (în forma *trans*-totală) (Weedon, 1953). După cum se vede, norbixina are o structură simetrică, principiul de construcţie izoprenică fiind inversat la mijlocul moleculei, la fel ca în celelalte carotinoide şi în squalen.

Crocetina, $C_{20}H_{24}O_4$, se găseşte sub forma esterului său cu două molecule de gentiobioză, *crocina*, în şofran sau safran, un produs izolat din stigmatele florilor de *Crocus sativus*, crescînd în Europa sudică şi în Orient.

Structura crocetinei, stabilită prin aceleaşi metode ca a bixinei şi confirmată prin sinteza perhidrocrocetinei, este aceea a unui acid dicarboxilic, polienic, cu patru grupe metil laterale (Karrer, 1927—1933):

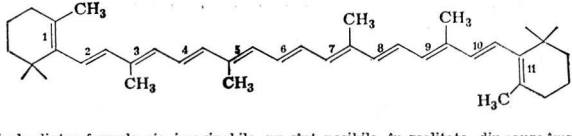


Crocetină

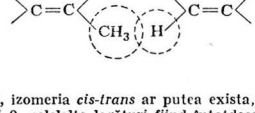
Crocetina şi bixina se formează probabil prin degradarea oxidativă biologică a carotinoidelor propriu-zise.

Izomeria *cis-trans* la carotinoide. O carotinoidă care conţine în catena liniară 9 duble legături poate apărea teoretic în $2^9 = 512$ izomeri *cis-trans*. Numărul izomerilor observaţi efectiv este mult mai mic. Cu puţine excepţii (printre care se numără bixina şi crocetina) carotinoi-

dele apar în natură într-o singură formă, cea stabilă, cu toate legăturile duble *trans* („forma *trans*-totală"; *all-trans*):



Unele dintre formele *cis* imaginabile, nu sînt posibile în realitate, din cauza împiedicării sterice a catenelor laterale metil, cu atomi de hidrogen vecini:



Din cauza acestui efect, izomeria *cis-trans* ar putea exista, de ex. la β-carotină, numai la dublele legături 3, 5, 6, 7 și 9, celelalte legături fiind întotdeauna *trans*. Deși această regulă nu se aplică în mod general, una din cauzele pentru care se cunosc numai puțini din izomerii posibili este fără îndoială împiedicarea sterică.

Prin diferite tratamente, lumină, căldură, catalizatori (iod, acizi), formele stabile, *trans*, naturale ale carotinoidelor pot fi transformate parțial în forme *cis* labile. Separarea amestecurilor astfel obținute se efectuează cromatografic.

Numai puține din formele *cis* sînt cristalizate; cele lichide sînt fireşte mai greu de caracterizat. Formele *cis* se deosebesc de formele *trans* prin culoare (mai deschisă), solubilitate (mai mare) și puncte de topire (mai joase). Spectrele în ultraviolet ale formelor *cis* sînt modificate caracteristic față de ale formelor *trans*, benzile de absorbție, de intensitate puțin micșorată, fiind deplasate puțin spre lungimi de undă mai mici. Formele *cis* trec sub influența catalizatorilor (iod) sau spontan în forme *trans*, de obicei pînă la stabilirea unui echilibru.

β-Carotina, izomerizată prin topirea cristalelor, dă la cromatografie nu mai puțin de 10 zone. Din acestea a fost obținut un singur compus cristalizat, definit, *neo-β-carotina U* (p.t. 123°, față de 187,5° la β-carotina naturală pură) (L. Zechmeister, 1938). Spectrul acestui compus prezintă (în CS_2) două maxime la 512 și 478 mμ (față de 520 și 485 mμ la β-carotină *trans*-totală). Izomerizări similare au fost observate și la alte carotinoide.

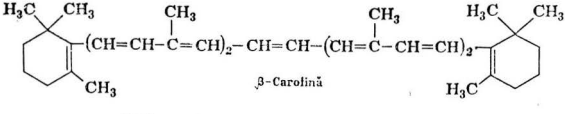
Bixina apare în natură în forma labilă *cis* (probabil la dubla legătură γδ față de carboxil). Sub influența iodului, forma aceasta trece în forma *trans*-totală stabilă, cu p. t. mai ridicat și benzi de absorbție la lungimi de undă puțin mai mari.

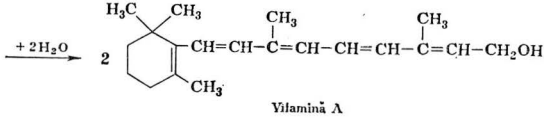
Vitamina A. Se știe de mult că lipsa vitaminei A din hrană produce tulburări ale vederii (în special la lumină slabă) și, într-un stadiu mai înaintat, leziuni ale corneei (xeroftalmie). Avitaminoza A se mai manifestă prin scăderea rezistenței la infecții microbiene și încetarea creșterii (nespecifică) la animalele tinere. Încă de mult aceste simptome se combat cu uleiul gras extras din ficatul anumitor pești marini (care conține și vitamina D).

Carotinoidele ca provitamine A. Simptomele avitaminozei A dispar dacă se introduce carotină în hrană (von Euler, 1928). S-a dovedit însă curînd că vitamina A, slab gălbuie, și carotina, puternic colorată, nu sînt identice.

Dacă se supun şobolani unei diete lipsite de vitamina A pînă ce ficatul lor nu mai conţine această vitamină, şi se introduce apoi carotină în hrana lor, se constată din nou în ficat un conţinut de vitamină A (Moore, 1930). Transformarea carotinei în vitamină A se produce probabil în mucoasa intestinului, sub acţiunea unei enzime, *carotinaza*.

Încercări ulterioare au arătat că adevărata *provitamină A* este β-carotina.





Reacţia aceasta biochimică este formal o hidroliză, dar mecanismul ei real (probabil o oxidare) este desigur mai complicat.

α-Carotina este de asemenea o provitamină A, dar, pentru a obţine acelaşi efect fiziologic, trebuie utilizată o cantitate dublă din acest compus. Rezultă de aici că dintr-o moleculă de β-carotină se formează două molecule de vitamină A, în timp ce α-carotina dă naştere unei singure molecule de vitamină.

Activitatea fiziologică a vitaminei A este determinată specific de prezenţa inelului β-iononic. Dintre celelalte carotinoide prezintă activitate de provitamină A numai acelea care conţin un inel β-iononic, de ex., în afară de α-carotină, γ-carotina, criptoxantina şi alte cîteva.

Vitamina A (axeroftol, retinol), $C_{20}H_{30}O$, a fost izolată sub forma unui ulei gălbui, optic inactiv, foarte autoxidabil, din porţiunea nesaponificabilă a uleiului gras din ficatul unui peşte trăind în Oceanul Atlantic nordic *(Hippoglossus vulgaris)* (P. Karrer, 1931). Obţinerea în formă cristalină a reuşit mai tîrziu (Baxter şi Robeson, 1941); p. t. 63—64°. Vitamina A se caracterizează printr-o bandă de absorbţie în ultravioletul apropiat, cu maxim la 328 mμ şi prin coloraţia albastră intensă pe care o dă cu clorura de antimoniu (maxim la 620 mμ). Un bun procedeu pentru izolarea şi purificarea vitaminei A este aşa-numita distilare moleculară.

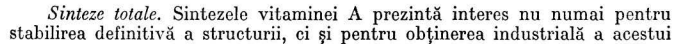
Vitamina A conţine cinci duble legături conjugate şi o grupă de alcool primar. Structura ei, sugerată de înrudirea cu β-carotina şi sprijinită pe obţinerea acidului geronic la ozonizare (v. mai sus) a fost confirmată prin sinteza perhidro-vitaminei A şi, mai tîrziu, a însăşi vitaminei A.

Vitamina A cristalizată este, cu mare probabilitate, izomerul *trans*-total. Produsul uleios, izolat din untura de pește, conține în proporție de 35% un izomer *cis* (la legătura dublă de lîngă grupa CH_2OH), *neovitamina A*, care a fost de asemenea obținut cristalizat (p. t. 58—60°) și al cărui spectru diferă puțin de al vitaminei A.

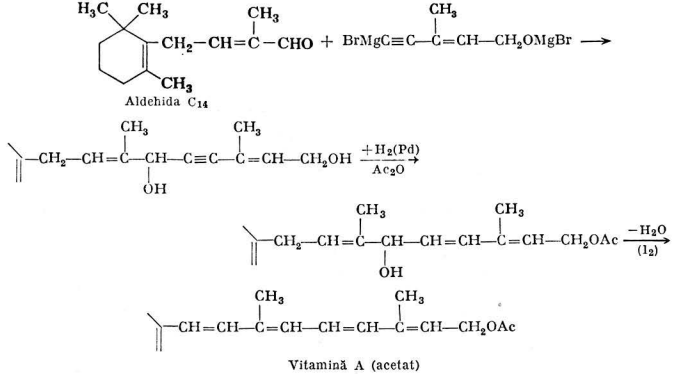
Vitamina A_2. În uleiul izolat din ficatul unor pești de apă dulce s-a identificat o substanță cu acțiune de vitamină A, avînd spectrul deplasat sensibil spre lungimi de undă mai mari (λ_{max} 350 mμ; combinația cu $SbCl_3$, λ_{max} 693 mμ) (E. Lederer, 1937) decît spectrul vitaminei A obișnuite (vitamina A_1). Acest spectru indică prezența în moleculă a șase duble legături conjugate, una mai mult decît în vitamina A_1. S-a stabilit că vitamina A_2 este o dehidro-vitamină A, $C_{20}H_{28}O$ (Karrer, 1950). Vitamina A_2 a fost obținută din acidul carboxilic corespunzînd vitaminei A, prin bromurare cu bromsuccinimidă și eliminare de HBr cu o bază; reducerea cu $LiAlH_4$ duce apoi la un compus identic cu vitamina A_2. Dubla legătură suplimentară este situată în inelul β-ononic, în pozițiile 3,4.

Sinteze totale. Sintezele vitaminei A prezintă interes nu numai pentru stabilirea definitivă a structurii, ci și pentru obținerea industrială a acestui produs natural greu accesibil, mult utilizat în medicină.

Una din sintezele vitaminei A (O. Isler, 1947) pornește de la un alcool acetilenic preparat, prin reacție Favorski, din metil-vinil-cetonă și acetilenă:



Compusul magnezian, obținut din acest alcool și bromură de etil-magneziu, se condensează cu aldehida C_{14} (v. prepararea p. 851) și se prelucrează mai departe conform schemei:

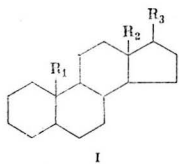


Alte sinteze ale vitaminei A au mai fost realizate de Heilbron (1946), Arens și van Dorp (1946) și Karrer (1946).

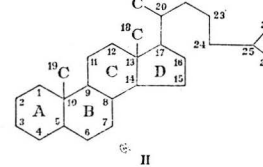
Purpura vizuală. Organele microscopice din retină sensibile la lumină se numesc, după forma lor, conuri și bastonașe. Din bastonașe s-a izolat o substanță intens roșie, numită *purpură vizuală* sau *rodopsină.* Substanța aceasta sensibilă la lumină este combinația aldehidei corespunzînd vitaminei A, *retinina,* cu o proteină. Prin absorbția unei cuante de lumină, rodopsina, sau mai exact retinina, trece într-un compus cu caracter de radical-ion, așa-numitul „portocaliu-trecător", din care după scurtă vreme se regenerează rodopsina.

III. STEROIDE

Steroidele formează o vastă clasă de substanțe mult răspîndite în natură, posedînd toate scheletul de carbon tetraciclic al 1,2-*ciclopenteno-perhidrofenantrenului* (I). Diferitele clase de steroide se deosebesc între ele prin natura substituenților și gradul de nesaturare al nucleului tetraciclic, precum și prin natura catenelor laterale R_1 și R_3; R_2 este în toate cazurile o grupă metil (cu excepția aldosteronei, v. acolo). Pozițiile substituenților în moleculele steroidelor se notează conform formulei II, care reprezintă scheletul colesterolului (cu 27 atomi de carbon în moleculă).



I



II

În tabela următoare sînt redate principalele clase de steroide naturale, orînduite după numărul total de atomi de carbon. Micosterolii, cu 28 de atomi de carbon în moleculă, posedă o grupă metil legată la C^{24}, iar fitosterolii, cu 29 atomi de carbon, poartă o grupă etil la același atom de carbon. (Despre sterolii-C_{30} v. „Metil-sterolii".)

Se notează cu β substituenții centrelor de asimetrie moleculară situați *deasupra* planului general al nucleului și cu α cei situați *în dosul* planului nucleului. De asemenea, prin convenție se admite că grupa metil C^{19}, legată de C^{10}, este situată deasupra planului inelului și are deci configurația β. S-a dovedit experimental că grupa metil C^{18}, legată de C^{13}, este situată de aceeași parte a planului nucleului ca C^{19} și are, prin urmare, configurația β. Legăturile nucleului cu substituenții cu configurație β se notează în formule cu linii pline, iar ale substituenților cu configurație α, cu linii punctate.

Nucleul tetraciclic al steroidelor, așa cum a fost definit mai sus (I), posedă 7 centre de asimetrie la C^5, C^8, C^9, C^{10}, C^{13}, C^{14} și C^{17}. Sînt deci posibili 128 stereoizomeri. Majoritatea steroidelor naturale posedă o grupă HO în

Tabela 34

Clasificarea steroidelor

N-rul atomilor C	Tipul	R_1	R_3	Exemple
18	Estrogeni	fără	fără	Estradiol, estronă, equilenină
19	Androgeni	CH_3	fără	Testosteronă, androsteronă
21	Gestogeni	CH_3	$-COCH_3$	Progesteronă
21	Hormoni corticosteroizi	CH_3	$-CO-CH_2OH$	Desoxicorticosteronă, corticosteronă, cortizonă
23	Agliconi cardiotonici	CH_3 / CH_2OH / CHO		Digitoxigenină, ouabagenină, strofantidină
24	Agliconi cardiotonici	CH_3 / CHO		Scilaren A, helebrină
24	Otrăvuri de broască rioasă	CH_3		Bufalină, bufotalină
27	Sapogenine	CH_3	Sistemul spirocetalic cu 8C	Sarsasapogenină, tigogenină, diosgenină
27	Zoosteroli	CH_3		Colesterol, coprostanol
28	Micosteroli Fitosteroli Steroli marini	CH_3		Ergosterol, zimosterol Brasicasterol Calinasterol
29	Fitosteroli Steroli marini	CH_3		Stigmasterol, Clionasterol
30	Metil-steroli (Triterpenoide tetraciclice)	CH_3		Lanosterol, agnosterol

poziția 3 (cîteva au o grupă cetonică în această poziție). Prin prezența unei grupe HO la C^3, acest atom de carbon devine asimetric, așa că numărul stereoizomerilor se dublează. Fiecare steroidă din natură posedă o anumită configurație, bine definită, dintre cele multe posibile.

Este dovedit experimental că grupa HO de la C^3 din colestanol are configurația β Prin lucrări bazate pe teoria sintezei asimetrice, (p. 139) s-a demonstrat că grupa 3-β-OH din colestanol are aceeași configurație ca a D-glicerinaldehidei (V. Prelog, 1953). În consecință, configurațiile convenționale, definite mai sus, corespund configurațiilor absolute ale moleculelor respective și coincid deci cu acelea folosite în clasa zaharurilor și a amino-acizilor.

În legătură cu nomenclatura steroidelor mai este de adăugat: prefixul *alo* se utilizează numai pentru a desemna configurația α a atomului de hidrogen la C^5. Prefixul *epi* se utilizează pentru a desemna o substanță care diferă de o steroidă naturală sau tipică prin orientarea inversă a unei grupe OH. Prefixul *izo* se utilizează pentru a desemna o substanță care diferă de o steroidă naturală sau tipică prin orientarea inversă a unei legături C—C sau C—H, la un centru de asimetrie altul decît C^5.

Steroidele se divid, după originea, structura și proprietățile lor fiziologice, în mai multe subgrupe, care posedă toate același schelet ciclic, dar se deosebesc prin grupele lor funcționale și catenele laterale, într-un mod neobișnuit de variat. Printre steroide se numără substanțe cu puternică acțiune fiziologică, de mare importanță în terapeutică.

1. STEROLI ȘI ACIZI BILIARI

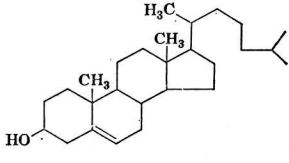
Sterolii sînt alcooli cristalizați (*stereos*, solid), care se găsesc atît liberi cît și esterificați cu acizi alifatici superiori în lipidele tuturor animalelor și plantelor și se izolează din porțiunea nesaponificabilă a acestora. Sterolii se pot clasifica după provenință în zoosteroli (din animale), fitosteroli (din plante), micosteroli (din drojdii și fungi) și steroli marini (din bureți de mare). Izolarea în stare pură a sterolilor, în special a celor de origine vegetală, nu este totdeauna ușoară, din cauza tendinței de a forma compuși moleculari de adiție și soluții solide cu alți steroli.

Interesantă din punct de vedere teoretic și practic este formarea de produși de adiție greu solubili între steroli și *digitonină*. Acești produși servesc la izolarea și determinarea analitică a sterolilor, de ex. a colesterolului. Formează aducți cu digitonina toți sterolii cu configurație β-OH la C^3 (colestanolul, coprostanolul, ergosterolul, stigmasterolul etc.), dar nu dau aducți cu digitonină sterolii cu configurație C^3-α (epicolestanolul, epicoprostanolul etc.).

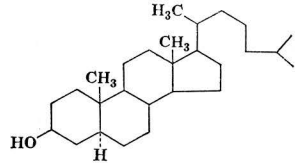
Colesterolul, $C_{27}H_{46}O$, p. t. 149°, $[\alpha]_D$ —39°, cunoscut încă din secolul al XVIII-lea ca principala componentă a pietrelor din vezica biliară umană, se găsește în toate țesuturile organismului animal, mai ales în creier și nervi, în glanda suprarenală și în gălbenușul de ou. Creierul conține 17% colesterol, în cea mai mare parte neesterificat, iar sîngele uman 0,15—0,25 g colesterol total, la 100 cm^3.

Colestanolul, alcoolul saturat corespunzînd colesterolului, se obține din acesta prin hidrogenare catalitică.

Stereoizomeria sterolilor. Toți sterolii posedă o grupă de alcool secundar la C^3 și o dublă legătură Δ^5. Termenii din grupa sterolilor complet saturați se numesc *stanoli*, cei care conțin o dublă legătură, *stenoli*.



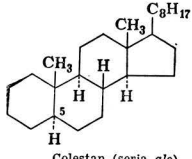
Colesterol



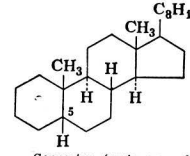
Colestanol

Hidroxilul de la C^3 din colesterol este orientat β; tot β sînt orientate catena laterală legată de C^{17} și cele două grupe metil angulare. Aceeași orientare o au acești substituenți în colestanol.

Coprostanolul (numit înainte coprosterol) este un stereoizomer al colestanolului izolat din fecale. Substituenții în coprostanol sînt orientați steric la fel ca în colesterol. Colestanolul și coprostanolul se deosebesc prin configurația atomului C^5 și aceeași deosebire se menține și între cele două hidrocarburi saturate de bază ale acestor compuși, *colestanul* și *coprostanul*. Cu alte cuvinte, în colestan cele două inele A și B sînt unite între ele ca în *trans*-decalină, iar în coprostan ca în *cis*-decalină. În consecință, atomul H de la C^5 are configurația α în colestan și β în coprostan:



Colestan (seria *alo*)
(inelele A/B, *trans*)

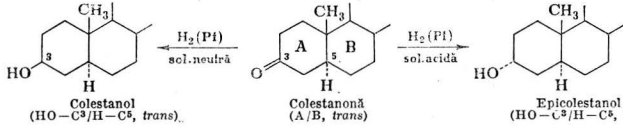


Coprostan (seria *normală*)
(inelele A/B, *cis*)

Se obișnuiește să se împartă steroidele în două serii: *seria normală*, cu configurația inelelor A/B ca în coprostan și *seria alo*, cu configurația inelelor A/B ca în colestan. În toate steroidele, inelele B și C, și C și D sînt unite între ele prin legături *trans*.

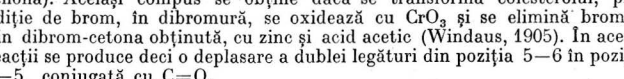
Un al doilea tip de stereoizomerie, curent întîlnit la steroide, este cel determinat de configurația atomului C^3. După cum s-a arătat și mai sus,

grupa OH legată de C^3 are în colesterol și colestanol orientarea β; stereoizomerii cu configurația α se desemnează prin prefixul *epi.*



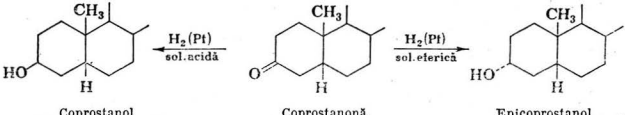
Prin oxidarea colestanolului cu acid cromic se obține cetona corespunzătoare, *colestanona.* Hidrogenarea catalitică a colestanonei cu platină și hidrogen în mediu neutru regenerează colestanolul; în soluție slab acidă (HCl) se formează însă aproape numai *epicolestanol* (Vavon, 1933).

Dacă se dehidrogenează colesterolul prin încălzire cu oxid de cupru (Diels, 1904) sau prin metoda Oppenauer (vol. I) se formează *colestenona* (Δ^4-colestenona). Același compus se obține dacă se transformă colesterolul, prin adiție de brom, în dibromură, se oxidează cu CrO_3 și se elimină bromul, din dibrom-cetona obținută, cu zinc și acid acetic (Windaus, 1905). În aceste reacții se produce deci o deplasare a dublei legături din poziția 5—6 în poziția 4—5, conjugată cu C=O.

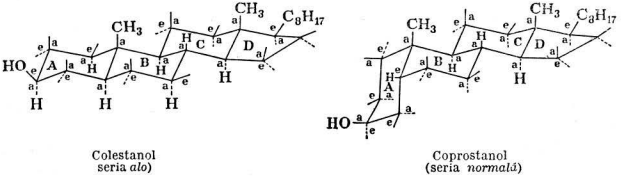


Cetona corespunzînd colesterolului, Δ^5-*colestenona*, se obține efectuînd debromurarea dibrom-cetonei cu zinc și etanol (Butenandt, 1936).

Este posibilă trecerea din seria colestanului în seria coprostanului. Prin hidrogenarea colestenonei (Δ^4) cu platină și hidrogen se formează *coprostanona.* Prin hidrogenarea acestei cetone cu același catalizator, în soluție acidă (AcOH), se formează *coprostanolul*, în timp ce în soluție eterică se formează *epicoprostanolul:*



Efecte de conformație în steroide. După cum se știe (vol. I), inelele ciclohexanice au conformația *scaun* atît în *trans*-decalină cît și în *cis*-decalină. În consecință sistemele ciclice ale colestanului și coprostanului corespund celor reprezentate în alăturatele formule perspective.



Colestanol
seria *alo*)

Coprostanol
(seria *normală*)

Formulele conformaționale ale sistemului ciclic în seria colestanului și coprostanului

În formulele de mai sus, unii dintre substituenți sau dintre atomii de hidrogen sînt uniți de nucleu prin *legături ecuatoriale (e)*, iar alții prin *legături axiale (a)*. Cele două grupe metil angulare, de la C^{10} și C^{13}, sînt ambele legate axial, iar catena laterală de la C^{17} este unită de nucleu printr-o legătură ecuatorială. Grupa OH de la C^3 este legată ecuatorial în colestanol (configurație β) și axial în coprostanol (de asemenea configurație β). În epimerii acestor alcooli, grupele OH au orientarea inversă.

La inelul ciclohexanic, substituenții legați ecuatorial se comportă diferit de cei legați axial (O. Hassel, 1943). Examinarea comportării steroidelor din acest punct de vedere a permis să se interpreteze rațional multe reacții sau descoperi de comportare neexplicabile prin teoriile vechi. (Analiza conformațională a fost aplicată la steroide de Barton, 1950, și de Shoppee, 1952.)

Redăm întîi cîteva reguli ale analizei conformaționale.

1. La inelul ciclohexanic în forma scaun, conformația cea mai stabilă este aceea în care substituentul cel mai voluminos ocupă o poziție ecuatorială. Cauza este că un substituent în poziție axială se află la distanțe mai mici decît cele normale între atomi nelegați (adică decît razele van der Waals), de atomii de hidrogen sau de substituenții din pozițiile 3 și 5 față de el (care au de asemenea orientare axială). Din cauza aceasta, se produce, la derivații monociclici ai ciclohexanului, o răsucire a legăturilor C—C ale ciclului, astfel încît substituentul cel mai voluminos să fie adus în poziție ecuatorială. Sistemele bi- și policiclice (printre care se numără și sterolii) fiind rigide, o asemenea rearanjare a conformației firește nu este posibilă.

2. Substituenții în poziții ecuatoriale, fiind mai puțin împiedicați steric, sînt mai accesibili atacului diferiților reactanți decît atunci cînd sînt situați în poziții axiale. Astfel un hidroxil în poziție ecuatorială este acilat mai ușor decît un hidroxil orientat axial. De asemenea, esterul unui hidroxil ecuatorial se hidrolizează cu viteză mai mare decît esterul unui hidroxil axial.

3. Oxidarea unui alcool secundar decurge mai ușor cînd grupa OH este axială decît atunci cînd este ecuatorială. În această reacție este atacată de fapt legătura C—H vecină, care este ecuatorială.

4. În reacțiile de solvoliză, grupele Br, benzensulfonat ($C_6H_5SO_2O$) sau toluensulfonat ($CH_3C_6H_4SO_2O$) se substituie cu viteze de reacție mai mari cînd sînt axiale decît ecuatoriale. În poziție axială, aceste grupe sînt comprimate de substituenții din pozițiile 3 și 5 față de ele (ceea ce ajută ionizarea), în timp ce grupa din poziție ecuatorială nu este împiedicată steric.

5. Reacțiile de eliminare ionice, cu formare de duble legături, se produc mai ușor atunci cînd grupele ce părăsesc molecula ocupă poziții *trans*-diaxiale, decît *trans*-diecuatoriale. În primul caz cele două grupe ce se elimină și cei doi atomi de carbon de care sînt legate sînt coplanare, ceea ce, după cum se știe (p. 159), favorizează reacția.

6. În reacțiile de deschidere ale unui inel epoxidic se formează un produs *trans*-diaxial.

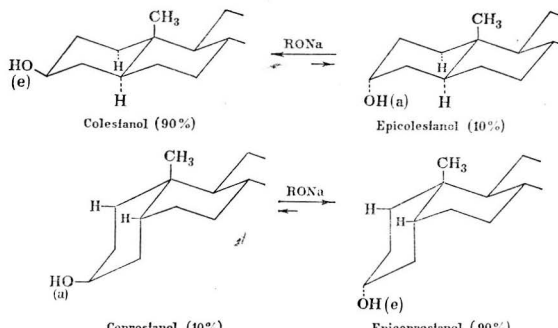
7. Transpozițiile moleculare sînt profund influențate de efecte conformaționale (vol. I și vol. II, p. 149).

8. Orientarea ecuatorială sau axială a unui substituent se reflectă adesea în spectrul infraroșu al compusului.

9. În cromatografia pe hîrtie sau pe oxid de aluminiu, alcoolii ecuatoriali sînt adsorbiți mai tare decît epimerii lor axiali.

Aceste reguli se bazează pe un număr mare de observații. Ne mărginim aici la două exemple.

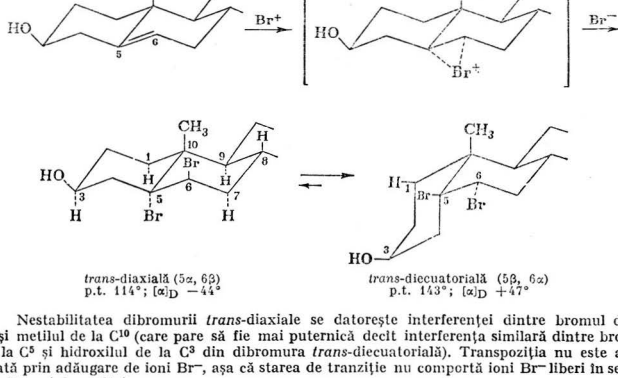
a. Colestanolul, încălzit cu cantități catalitice dintr-un alcoxid de sodiu, se transformă în epicolestanol pînă la stabilirea unui echilibru (10% epicolestanol). Cele două componente ale amestecului pot fi separate ușor, căci numai colestanolul (β) formează un complex cu digitonina. Coprostanolul se comportă la fel, dar în acest caz echilibrul este mult deplasat spre forma epimeră (90%). Diferențele acestea, inexplicabile prin teoriile clasice, pot fi înțelese pe bază conformațională; din formulele de mai jos se vede că sînt termodinamic stabili izomerii care conțin grupele OH în poziții ecuatoriale.



b. Prin adiția bromului la dubla legătură C^5-C^6 a colesterolului se obține o dibromură levogiră, care suferă mutarotație la încălzire în dizolvați nepolari sau mai bine la topire, transformîndu-se într-un izomer dextrogir pînă la stabilirea unui echilibru. Raportul dintre izomerul inițial nestabil și cel final stabil este de aprox. 1:4 (Barton, 1950); un fenomen similar se observă la dibromura Δ^5-colestenului.

Prin metode independente s-a stabilit că în dibromura nestabilă atomii de brom au poziție *trans*-diaxială, iar în cea stabilă *trans*-diecuatorială. În cursul transpoziției, inelul A se leagă *cis* de inelul B (adică are loc o trecere de la sistemul colestanic *trans*-decalinic, la cel coprostanic *cis*-decalinic). Dibromura primară la naștere cu mare probabilitate prin intermediul

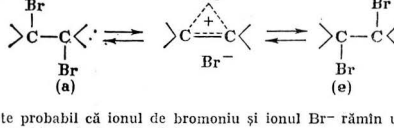
unui ion de bromoniu ciclic (α), care este atacat frontal (β) de un ion Br^- la C^6, cu inversarea configurației la acest atom de carbon, așa că rezultă un produs diaxial.



trans-diaxială (5α, 6β)
p.t. 114°; $[\alpha]_D$ −44°

trans-diecuatorială (5β, 6α)
p.t. 143°; $[\alpha]_D$ +47°

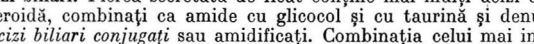
Nestabilitatea dibromurii *trans*-diaxiale se datorește interferenței dintre bromul de la C^6 și metilul de la C^{10} (care pare să fie mai puternică decît interferența similară dintre bromul de la C^5 și hidroxilul de la C^3 din dibromura *trans*-diecuatorială). Transpoziția nu este accelerată prin adăugare de ioni Br^-, așa că starea de tranziție nu comportă ioni Br^- liberi în sensul următoarei formulări:



De aceea este probabil că ionul de bromoniu și ionul Br^- rămîn uniți în cursul reacției, sub forma unei perechi de ioni nedisociate.

Izomerul diaxial elimină mult mai ușor bromul (prin tratare cu iodură de potasiu, în soluție acetonică) decît izomerul diecuatorial, în concordanță cu faptul că în izomerul diaxial cele patru centre ale reacției de eliminare (Br, C^5, C^6 și Br) sînt coplanare.

Acizi biliari. Fierea secretată de ficat conține mai mulți acizi cu structură steroidă, combinați ca amide cu glicocol și cu taurină și denumiți de aceea *acizi biliari conjugați* sau amidificați. Combinația celui mai important dintre acizii biliari, *acidul colic*, cu glicocolul poartă și numele de *acid glicocolic*, iar combinația corespunzătoare cu taurina se numește *acid taurocolic:*



Acid glicocolic

Acid taurocolic

Acizii aceștia amidificați se găsesc în fiere sub forma sărurilor lor de sodiu. Prin hidroliză ei se desfac în acizii biliari propriu-ziși și în glicocol, respectiv taurină.

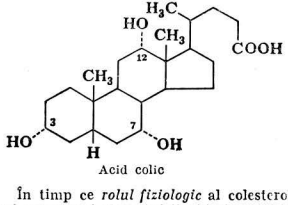
Principalii acizi biliari, din fierea de om și de bou, sînt:

acidul colic $C_{23}H_{39}O_3-COOH$
acidul desoxicolic $C_{23}H_{39}O_2-COOH$
acidul litocolic $C_{23}H_{39}O-COOH$

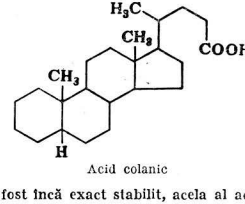
Din fierea altor animale s-au izolat și alți acizi biliari, cum sînt cei doi izomeri ai acidului desoxicolic, *acidul hiodesoxicolic*, din fierea de porc, și *acidul chenodesoxicolic*, din fierea de gîscă. Cel din urmă se găsește și în fierea de om.

Acizii biliari sînt hidroxi-acizi monocarboxilici. Prin încălzire în vid ei pierd apă și trec în acizi nesaturați. Astfel acidul colic, care este un trihidroxi-acid, dă prin deshidratare un amestec de *acizi colatrienici*; acidul desoxicolic și acidul chenodesoxicolic dau *acizi coladienici*, iar acidul litocolic dă un *acid colenic*. Prin hidrogenarea tuturor acestor acizi se obține un acid saturat, *acidul colanic*, $C_{23}H_{39}COOH$ (Wieland, 1912).

Poziția și orientarea grupelor hidroxil în acizii biliari a fost stabilită prin degradări oxidative sistematice datorite îndeosebi lui Wieland. S-a dovedit astfel că acidul colic este *acidul* 3,7,12-*trihidroxicolanic*, acidul desoxicolic este *acidul* 3,12-*dihidroxicolanic*, acidul chenodesoxicolic este *acidul* 3,7-*dihidroxicolanic*, iar acidul litocolic este *acidul* 3-*hidroxicolanic*. Grupele HO au toate orientarea α (în consecință acizii biliari nu precipită cu digitonină; v. mai sus).



Acid colic



Acid colanic

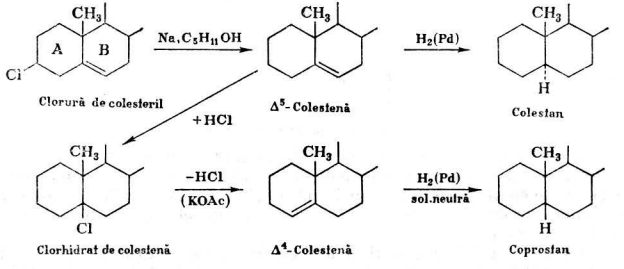
În timp ce *rolul fiziologic* al colesterolului nu a fost încă exact stabilit, acela al acizilor biliari apare mai clar. Acizii biliari amidificați sub forma sărurilor de sodiu, așa cum se află în fiere, au proprietatea de a solubiliza numeroase substanțe insolubile în apă și a face astfel posibilă trecerea lor prin mucoasa intestinală. Printre substanțele astfel solubilizate în mod normal se numără acizii grași proveniți din grăsimi prin hidroliză (și gliceride nehidrolizate), β-carotina din hrană și vitamina K produsă de bacteriile intestinale. Persoanele bolnave de icter obstructiv, la care nu are loc scurgerea normală a fierii în intestin, suferă de hemoragii, datorite lipsei vitaminei antihemoragice K din sînge. Este probabil că acizii biliari solubilizează în mod similar și multe substanțe medicamentoase insolubile, de ex. chinina, facilitînd astfel resorbția lor.

Structura colesterolului și a acizilor biliari. Structura steroidelor a fost stabilită prin cercetarea chimică a colesterolului (începută de A. Windaus, 1901) și a acizilor biliari (H. Wieland, după 1912), completată cu analiza cristalografică cu raze X a colesterolului (Bernal, 1932). Pe baza acestei lucrări din urmă s-a propus întîi o formulă cu nucleu crisenic (O. Rosen-

heim, 1932), schimbată curînd în cea actuală cu nucleu ciclopenteno-fenantrenic (H. Wieland, 1932).

Redăm aici cîteva din reacţiile de degradare ce au condus la stabilirea structurii steroidelor.

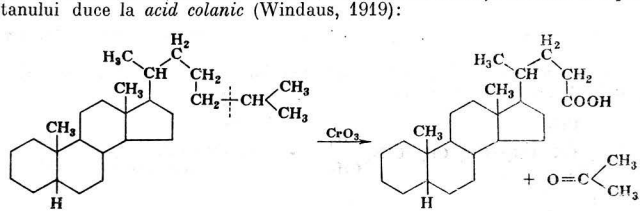
1. *Treceri din seria colestanului în seria coprostanului.* Colesterolul tratat cu pentaclorură de fosfor (Mauthner, 1894) sau cu clorură de tionil (Diels, 1904) trece în *clorură de colesteril* (3-β-clorcolestenă-Δ^5). Aceasta dă prin reducere Δ^5-*colestenă*, care hidrogenată catalitic trece în *colestan*. Pe de altă parte, prin adiţie şi apoi eliminare de HCl, Δ^5-colestena poate fi izomerizată la Δ^4-colestenă. Aceasta dă prin hidrogenare *coprostan*.



Cele două hidrocarburi izomere, colestanul şi coprostanul, au formula $C_{27}H_{48}$. Parafina corespunzătoare avînd formula $C_{27}H_{56}$, urmează că moleculele colestanului şi coprostanului conţin patru cicluri. Obţinerea colestanului şi coprostanului din aceeaşi substanţă, pe calea indicată mai sus, arată clar că aceste hidrocarburi sînt stereoizomere.

2. Prin oxidarea colesterolului (sub formă de acetat), cu acid cromic, se formează în cantitate mică acetonă; s-a presupus de aceea că diferenţa între derivaţii colesterolului (C_{27}) şi acizii biliari (C_{24}) este o grupă izopropil.

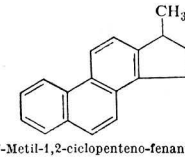
Prin oxidarea colestanului s-a obţinut un acid izomer şi mult asemănător cu acidul colanic, *acidul alocolanic*; oxidarea în condiţii similare a coprostanului duce la *acid colanic* (Windaus, 1919):



Coprostan Acid colanic

Acizii biliari sînt deci steroide din seria „normală“ (cu inelele A și B legate ca în *cis*-decalină; v. p. 867). O dată stabilită înrudirea dintre steroli și acizii biliari, cercetarea structurii a mers mînă în mînă în cele două serii.

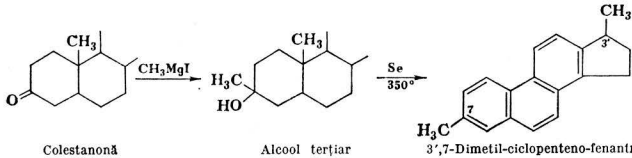
3. *Reacții de dehidrogenare.* Identitatea scheletului celor două serii *(alo* și *normală)*, precum și celui al sterolilor cu al acizilor biliari, a fost confirmată prin dehidrogenarea cu seleniu, la 360°, a colesterolului, a clorurii de colesteril (O. Diels, 1927), a ergosterolului și a acizilor colic și colatrienic. Din toți acești compuși se obține 3′-*metil*-1,2-*ciclopenteno-fenantrenul* (hidrocarbura lui Diels):



3′-Metil-1,2-ciclopenteno-fenantren

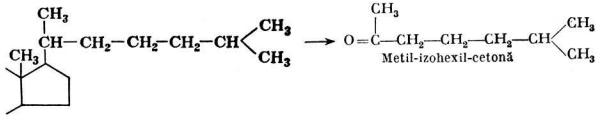
Grupa metil, din acest compus, este metilul angular C^{18}, care migrează în cursul reacției de dehidrogenare de la C^{13} la C^{17}, în timp ce catena laterală de la C^{17} se elimină sub forma unei hidrocarburi C_8, iar metilul angular C^{19} se elimină probabil ca metan. Structura metil-ciclopenteno-fenantrenului a fost stabilită prin sinteză.

Prin metoda dehidrogenării a fost confirmată și poziția 3 a grupei HO în colesterol; reacția colestanonei (v. mai sus) cu iodură de metil-magneziu duce la un alcool terțiar care dehidrogenat cu seleniu dă un *dimetil-ciclopenteno-fenantren*, în care una din grupele metil indică poziția ocupată de grupa HO în substanța inițială:



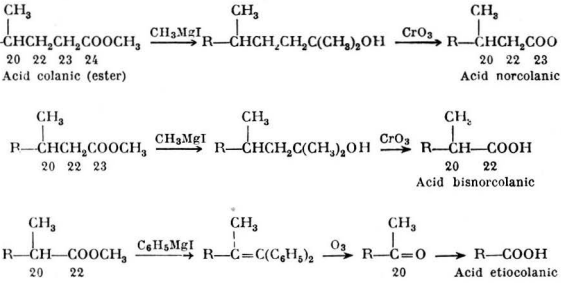
Colestanonă Alcool terțiar 3′,7-Dimetil-ciclopenteno-fenantren

4. *Catena laterală.* Prin oxidarea acetatului de colesteril, Windaus (1913) a obținut *metil-izohexil-cetonă:*

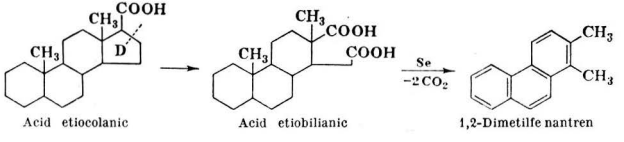


Metil-izohexil-cetonă

5. Structura catenei laterale a acidului colanic a fost stabilită prin degradări succesive, cu ajutorul metodei Barbier-Wieland (v. vol. I):



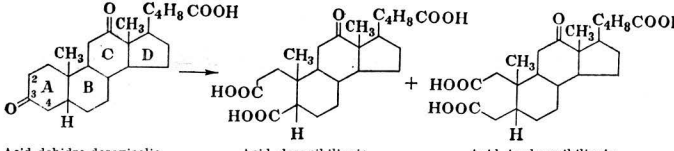
Oxidarea cetonei C^{20} la *acidul etiocolanic* poate fi efectuată prin diferite metode. Acidul etiocolanic reprezintă punctul final al reacțiilor de scurtare a catenei laterale (*aetio* = fundamental), căci prin continuarea oxidării se ajunge la un acid dicarboxilic, care nu poate proveni decît din deschiderea unui inel:



Acidul etiobilianic astfel obținut conține cei doi carboxili în poziția 1,5, unul față de altul, căci prin încălzire cu anhidridă acetică se obține o anhidridă ciclică, fără degajare de CO_2 (reacția Blanc; v. vol. I). Rezultă de aici că inelul de care este legată catena laterală, inelul D, este un inel ciclopentanic (Wieland, 1926). Dehidrogenarea cu seleniu a acidului etiobilianic duce la 1,2-dimetilfenantren (Butenandt, 1933), ceea ce dovedește că unul din carboxili este terțiar și legat de același atom al inelului β(C^{13}) care poartă și metilul angular.

6. *Structura inelului A.* Acizii hidroxi-colanici (v. mai sus) trec prin oxidare blîndă în acizii cetonici corespunzători. Astfel, din acidul desoxicolic se formează *acidul dehidro-desoxicolic.* Oxidarea mai energică a acestui acid,

cu acid azotic sau permanganat, produce deschiderea inelului lîngă grupa cetonică cea mai reactivă (C^3) (Wieland, 1920):

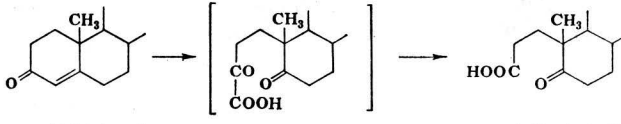


Acid dehidro-desoxicolic — Acid desoxibilianic — Acid izodesoxibilianic

Faptul că se obţin doi acizi desoxibilianici izomeri dovedeşte că grupa CO este situată între două grupe CH_2 ($-CH_2-CO-CH_2-$).

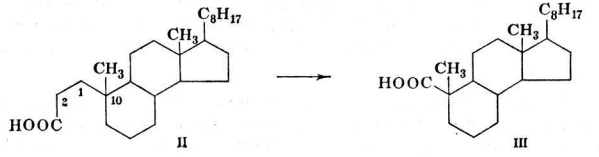
Prin încălzire cu anhidridă acetică, acizii desoxibilianici elimină CO_2 şi dau naştere unei cetone cu inel ciclopentanic. Cei doi carboxili se află deci în poziţia 1,6, iar inelul A care s-a deschis era un inel ciclohexanic (regula lui Blanc; vol. I); această regulă nu se mai aplică însă atunci cînd cei doi carboxili sînt legaţi de inele diferite (ceea ce a condus în trecut la unele interpretări greşite).

7. *Poziţiile metililor angulari.* După cum s-a constatat din studiul spectrului de absorbţie, Δ^4-colestenona obţinută prin oxidarea colesterolului (v. mai sus) conţine dubla legătură în poziţie conjugată cu grupa CO. Prin oxidarea acestei colestenone, cu ozon sau cu hipobromit, se obţine un acid cetonic (I) (Windaus, 1906):



Δ^4-Colestenonă — Acid cetonic (I)

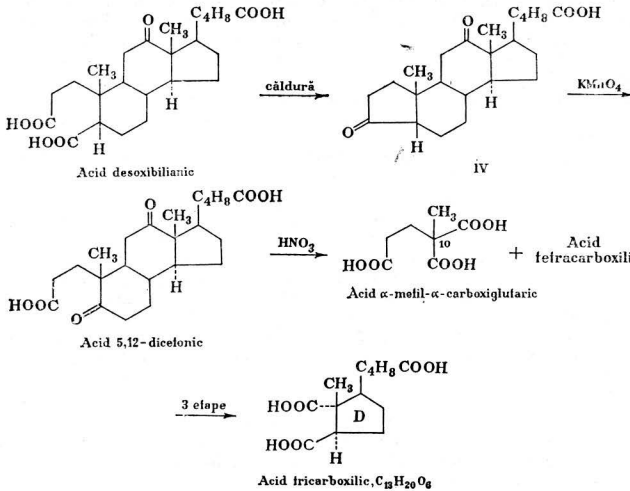
Prin reducerea grupei CO a acidului cetonic I, după metoda Clemmensen, se obţine un acid II; degradarea succesivă în două etape a catenei laterale, după Barbier-Wieland, duce la un bis-nor-acid III (Tschesche, 1932):



II — III

Din aceste reacții de degradare rezultă că grupa metil nu este legată de C^2, nici de C^1. Pe de altă parte, după cum s-a arătat mai sus, pozițiile C^2 și C^4 sînt grupe CH_2. Grupa metil trebuie deci să fie legată de C^{10}. În concordanță cu această deducție, grupa COOH, în III, este terțiară, căci ea nu poate fi esterificată decît cu mare greutate, fiind împiedicată steric.

Poziția grupei metil, la C^{10}, mai reiese și din faptul că oxidarea acidului cetonic IV, obținut din acidul desoxibilianic (v. mai sus), duce la acidul α-metil-α-carboxiglutaric (Wieland, 1920):



Alături de acidul α-metil-α-carboxiglutaric se formează un acid tetracarboxilic, care, degradat pirolitic și oxidativ, duce la un acid tricarboxilic $C_{13}H_{20}O_6$, în care se păstrează intact inelul D și în care se recunoaște poziția metilului angular legat de C^{13}.

Prin metode de degradare similare au fost stabilite structurile inelelor B și C, în timp ce configurațiile diferiților substituenți au fost în general determinate prin reacții de ciclizare a unor derivați adecvați.

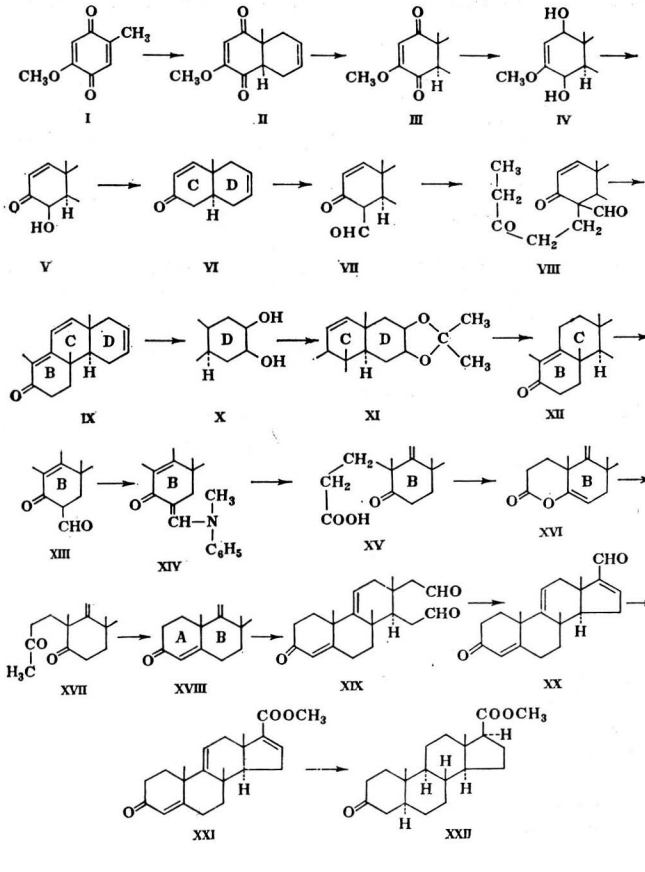
Sinteze totale. După lucrări pregătitoare ce au durat mai mulți ani, au fost realizate simultan de două grupe independente de cercetători sinteze totale ale steroidelor naturale. Prima grupă, condusă de J. W. Cornforth și R. Robinson (1953), a pornit de la 1,5-dihidroxinaftalină, care constituie inelele B și C ale produsului final. Cealaltă grupă, în frunte cu R. B. Woodward (1952), a folosit ca punct de plecare metoxitoluchinona, care constituie inelul C al produsului final. Ambele sinteze, excepțional de elegante și ingenioase, conduc la esterul metilic al acidului 3-ceto-etioalocolanic (XXII).

În schema de la pagina 877 sînt redate principalele faze ale sintezei lui Woodward. 4-Metoxi-2,5-toluchinona (I) este transformată prin sinteză dien cu butadienă în *cis*-α-hexahidronaftalona II, care trece prin izomerizare în izomerul *trans* (III). Prin reducere cu hidrură de litiu-aluminiu se obține diolul IV care, în cursul hidrolizei grupei metoxil cu un acid mineral, pierde și o moleculă de apă, dînd hidroxi-cetona nesaturată V. Grupa HO a acesteia se elimină prin reducere cu zinc și anhidridă acetică, obținîndu-se cetona nesaturată VI. În aceasta se introduce o grupă formil prin condensare cu ester formic, iar aldo-cetona VII astfel obținută se condensează cu etil-vinil-cetonă, în prezența *terț*-butoxidului de potasiu. În cursul condensării crotonice intramoleculare, catalizată de alcalii, în care se închide inelul B, se elimină și grupa formil (scindare acidă) obținîndu-se cetona triciclică IX, în care ambele suduri de inele sînt *trans*.

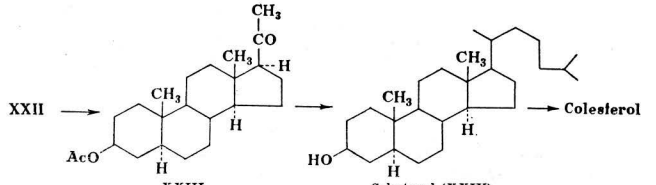
În continuare, dubla legătură din inelul D este hidroxilată cu tetroxid de osmiu (vol. I), iar cei doi *cis*-dioli izomeri X obținuți sînt protejați prin cetalizare cu acetonă. Unul dintre acești cetali (XI), hidrogenat cu Pd, trece în cetona nesaturată XII, în care se ocupă poziția CH_2 vecină cu CO, prin formilare (ca mai sus) și condensare cu N-metilanilină (XIV). Prin condensare cu acrilonitril (însoțită de deplasarea dublei legături) se obțin, după hidroliză (însoțită de eliminarea grupei $=CHN(CH_3)C_6H_5$), doi acizi cetonici stereoizomeri (XV). Unul dintre aceștia este transformat în δ-lactona nesaturată XVI care trece, cu bromură de metil-magneziu, în dicetona XVII și aceasta, prin condensare crotonică intramoleculară, în compusul tetraciclic XVIII. Din acesta se elimină grupa izopropiliden de la inelul D și se deschide inelul D prin oxidarea diolului obținut cu acid periodic, obținîndu-se dialdehida XIX, care trece prin condensare crotonică intramoleculară în aldehida nesaturată XX. Prin oxidarea grupei aldehidice și esterificare se obține XXI, sub forma unui racemic. Reducerea acestuia cu borohidrură de sodiu duce la un amestec de esteri metilici ai acizilor (±)-3-α-hidroxi- și (±)-3-β-hidroxi-$\Delta^{4,9(11),16}$-etiocolatrienici.

Din acest amestec, numai (+)-3-β-hidroxi-derivatul precipită cu digitonină (v. mai sus). Oxidarea acestuia după Oppenauer (vol. I) dă (+)-3-ceto-esterul XXI, identificat (prin spectru de raze X și infraroșu) cu un preparat autentic obținut din substanța M (v. p. 896). Hidrogenarea dublelor legături ale acestui compus duce la un amestec de cinci izomeri, din care a fost izolat *esterul acidului 3-ceto-etioalocolanic* (XXII). Acest compus a fost de asemenea identificat cu un preparat autentic.

Sinteza totală a steroidelor după Woodward



Esterul XXII a fost transformat în 3-β-acetoxi-alopregnanonă-(20) (XXIII), iar aceasta, prin condensare cu bromură de izohexil-magneziu, eliminare de apă și hidrogenare, în colestanol (XXIV). Transformarea colestanolului în colesterol a fost apoi efectuată prin metode cunoscute.



Esterul XXII a fost transformat, pe căi cunoscute, în androsteronă, testosteronă, desoxicorticosteronă și cortizonă, așa că sintezele de mai sus sînt totodată sinteze totale ale tuturor acestor steroide.

Fitosteroli, micosteroli, steroli marini. Din porțiunea nesaponificabilă a grăsimilor vegetale au fost izolați numeroși steroli ca de ex. *brasicasterolul* (C_{28}) din uleiul de rapiță *(Brassica rapa)*, *campesterolul* (C_{28}) din *Brassica campestris*, *spinasterolul* din spanac și din alte plante, *sitosterolul* (de la *sito*, granule), unul dintre sterolii cei mai răspîndiți (un amestec de trei izomeri (C_{28}), α-,β-,γ- și un dihidro-β-sitosterol) etc. *Stigmasterolul* (C_{29}), izolat întîi din fasolea de Calabar *(Physostigma venenosum)*, se obține mai ușor din uleiul de soia și este cel mai mult studiat printre fitosteroli (v. mai departe).

Dintre micosteroli (v. și schema, p. 863), cel mai important este *ergosterolul*, care se găsește în drojdie, alături de *zimosterol* (C_{27}), de trei izomeri C_{28} *(ascosterolul, fecosterolul* și *episterolul)* și de alți steroli. *Fungisterolul* a fost găsit alături de ergosterol în ergot.

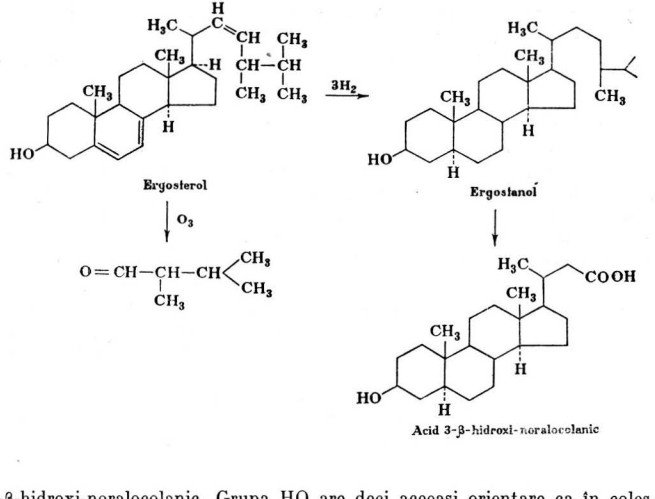
Din nevertebrate marine au fost izolați: *ostreasterolul*, C_{28}, din stridii; *calinasterolul*, C_{28}, din bureți de mare; *stelasterolul* și *stelastenolul*, C_{28}, din *Asterias forbesi*; *clionasterolul*, C_{29}, din bureți etc.

Ergosterolul, $C_{28}H_{44}O$, cel mai ușor accesibil dintre micosteroli, prezintă un interes deosebit de cînd s-a descoperit transformarea sa în vitamina D_2; el se izolează pentru acest scop, pe scară mare, din drojdie.

Ergosterolul, p. t. 174°, $[\alpha]_D$ −20°, posedă un atom de carbon mai mult decît colesterolul; acest atom este legat, sub forma unei grupe metil,

de C^{24}, ceea ce s-a stabilit prin ozonizare, care duce la *metil-izopropil-acetaldehidă*. Prin aceasta se stabileşte şi poziţia $C^{22}—C^{23}$, a uneia din cele trei duble legături.

Prin hidrogenare catalitică, ergosterolul trece în *ergostanol*. Acetatul acestuia (la $HO—C^3$) oxidat cu acid cromic şi apoi hidrolizat, dă acidul



3-β-hidroxi-noralocolanic. Grupa HO are deci aceeaşi orientare ca în colesterol. Spectrul de absorbţie arată că două duble legături sînt conjugate. Conjugarea acestor legături mai rezultă şi din formarea unui aduct cu anhidridă maleică. Poziţia acestor duble legături, în nucleul B, a fost stabilită prin oxidare (Windaus; Heilbron, 1934).

Vitaminele D (calciferolii). Lipsa vitaminei D din hrană produce la animalele tinere o maladie, rahitismul, caracterizată printr-o insuficientă depunere a fosfatului de calciu în oase. Se ştie încă de mult că rahitismul se previne şi se vindecă prin „untura de peşte", grăsimea obţinută din ficatul unor peşti marini *(Hippoglosus vulgaris, Gadus morrhua* şi *Thynnus thynnus)*. Vitamina D mai este conţinută în cantităţi variabile, mult mai mici, în lapte şi în gălbenuşul de ou.

Descoperirea vitaminelor D este un exemplu de cercetare sistematică complexă. În 1919 s-a observat că rahitismul se vindecă prin expunerea bolnavilor la soare sau, mai bine, prin iradiere cu lumină ultravioletă; efectul terapeutic obținut este asemănător cu efectul produs de untura de pește. Mai tîrziu (1924) s-a stabilit că se poate obține același rezultat prin iradierea hranei bolnavului. De aici s-a tras concluzia că în pielea bolnavilor și în hrană există o substanță, provitamina D, care se transformă în vitamină D sub acțiunea luminii. Mai departe au fost supuse iradierii diferite componente ale hranei, stabilindu-se că grăsimile, și anume părțile nesaponificabile ale grăsimilor, dobîndesc sub acțiunea luminii activitate de vitamină D.

Părțile nesaponificabile ale grăsimilor sînt constituite mai ales din steroli. De aceea s-au supus diferiți steroli iradierii cu lumină ultravioletă. Colesterolul pur, recristalizat de mai multe ori, nu devine activ la iradiere; dimpotrivă, colesterolul mai puțin pur se activează. De aici s-a dedus că nu colesterolul este provitamina D, ci un alt sterol conținut ca impuritate în colesterolul obișnuit. S-a mai stabilit de asemenea că fitosterolii (sub formă de amestecuri nepurificate) se activează mai puternic la iradiere decît colesterolul nepurificat.

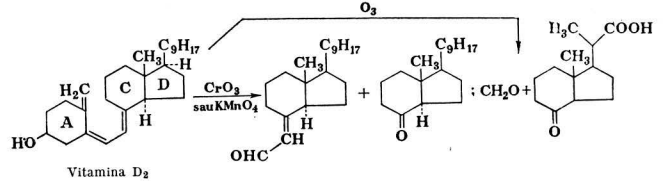
În primele sale lucrări (începute în 1926), A. Windaus a stabilit că spectrul de absorbție al colesterolului nepurificat are o bandă cu maximul la 280 mμ, în timp ce colesterolul pur absoarbe la lungimi de undă mai mici. De aici a conchis că provitamina D conține două duble legături conjugate (v. și p. 537). Din toți sterolii cunoscuți pe acea vreme numai ergosterolul avea un maxim de absorbție la 280 mμ. Acest sterol a fost deci considerat ca provitamina D.

Prin iradierea ergosterolului cu lumină ultravioletă, Windaus și elevii săi au reușit să izoleze o vitamină D pură în stare cristalizată (1932). Acest produs a fost denumit *vitamină* D_2. Printr-o asemenea iradiere a ergosterolului se formează, alături de vitamina D_2, cîțiva izomeri ai acesteia din urmă, care nu au activitate fiziologică și care trebuie îndepărtați. Vitamina D_2 obținută pe această cale se folosește în terapeutică.

Deoarece era puțin probabil ca un sterol animal specific, colesterolul, să conțină ca impuritate ergosterol, sterolul specific al drojdiei, s-a preparat pe cale chimică, din colesterol, 7-dehidrocolesterolul, care conține ca și ergosterolul două duble legături în ciclul B. 7-Dehidrocolesterolul se comportă la iradiere la fel ca ergosterolul, dînd un produs cu activitate de vitamină D și o serie de produși inactivi. Această vitamină a fost denumită *vitamină* D_3 sau *colecalciferol* (iar pentru vitamina D_2 s-a propus denumirea *ergocalciferol*). Vitamina D_3 s-a dovedit identică cu vitamina D naturală, izolată din untura de pește. Prin urmare vitaminele D_2 și D_3 se deosebesc numai prin catenele lor laterale, prima conținînd o catenă de ergosterol, iar a doua o catenă de colesterol. 7-Dehidrocolesterolul, sau provitamina D_3, a fost identificat și în pielea de porc (7% din colesterolul total). Aceasta explică acțiunea curativă a luminii ultraviolete asupra bolnavilor de rahitism.

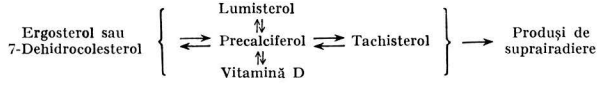
Vitamina D_2 este un izomer al ergosterolului, iar vitamina D_3, un izomer al 7-dehidrocolesterolului. Sub acțiunea luminii inelul B al acestor steroli se deschide, obținîndu-se un compus cu trei duble legături conjugate (vitamina D_2 mai are o a patra dublă legătură în catena laterală, în aceeași poziție ca în ergosterol). Numărul dublelor legături s-a determinat prin hidro-

genare catalitică. Pozițiile dublelor legături s-au stabilit prin reacții blînde de oxidare, care au loc după următoarea schemă (Windaus, 1936):

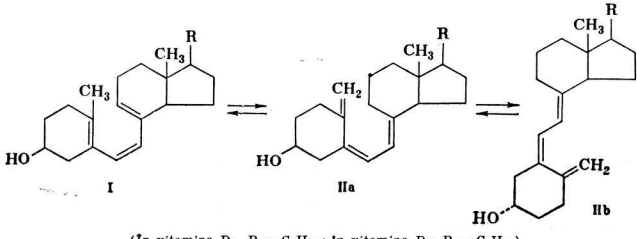


Vitamina D_2

S-a determinat de asemenea structura izomerilor inactivi ce se formează alături de vitaminele D: *lumisterolul* și *tachisterolul*, precum și a produșilor de suprairadiere ai acestora: *suprasterolii I* și *II* și patru *pirosteroli*, în care ciclul B se închide din nou. Ultimul descoperit a fost produsul primar de iradiere, *precalciferolul* (L. Velluz, 1955; E. Hevings, 1957). Întregul proces fotochimic, ale cărei prime etape sînt reversibile, decurge astfel:

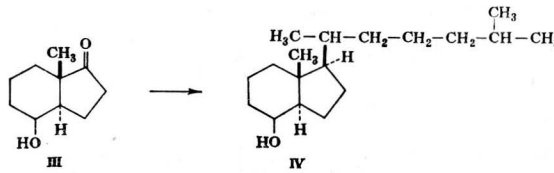


Precalciferolul (I), care se formează prin desfacerea ciclului B, mai conține încă grupa metil din poziția 10. Se produce apoi migrarea intramoleculară a unui atom de hidrogen, însoțită de deplasarea dublelor legături conjugate. Această reacție are loc la simpla încălzire la 60° și decurge pînă la stabilirea unui echilibru. Vitamina D ce se formează are configurație *cis* la ambele duble legături, dar are rotație liberă în jurul legăturii 6—7 (IIa și IIb). Prin analiză cristalografică cu raze X s-a stabilit că în cristal există numai forma alungită; în soluție se stabilește un echilibru între cele două forme. Tachisterolul este izomerul *trans* al precalciferolului (la legătura 6—7).



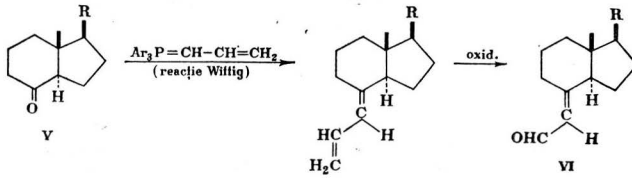
(În vitamina D_2, R = C_9H_{17}; în vitamina D_3, R = C_8H_{17})

Sinteze parțiale ale vitaminelor D_2 și D_3 și o sinteză totală a vitaminei D_3 au fost realizate de H. H. Inhoffen (1959). Aceasta din urmă comportă mai multe etape: întîi sinteza (+)-8-metil-*trans*-hidrindanol-(4)-onei-(1) (III) și introducerea catenei laterale C_8H_{17}, conținînd un atom de carbon asimetric:



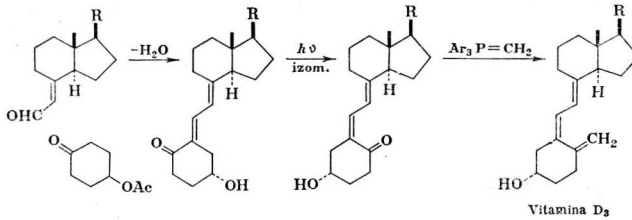
III IV

Alcoolul IV a fost oxidat la cetona corespunzătoare V, care a fost transformată în aldehida omoloagă VI, pe calea următoare ($R=C_8H_{17}$; $Ar=C_6H_5$):



V VI

Ultimele etape ale sintezei se desfășoară astfel:

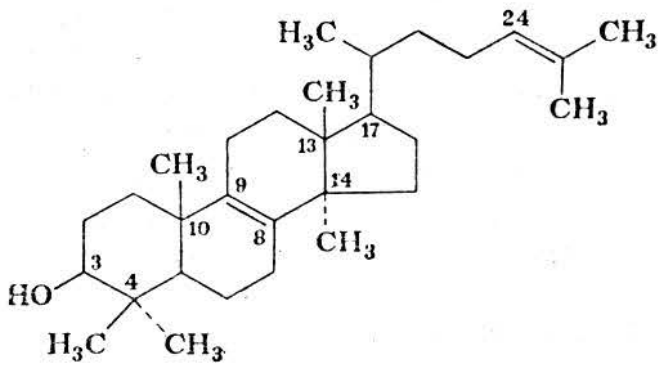


Vitamina D_3

Metil-steroli (Triterpenoide tetraciclice). Printre triterpenoidele tetraciclice se distinge o grupă de alcooli secundari cu schelet C_{30}, care se aseamănă mult prin proprietățile lor cu sterolii C_{27} și C_{28} (v. tabela 34, p. 863). Compuși din această clasă se găsesc alături de colesterol în porțiunea nesa-

ponificabilă din lanolină (grăsimea lînii de oaie) şi în multe plante, inclusiv în fungi. De steroli şi de triterpenoidele pentaciclice, compuşii aceştia se deosebesc prin comportarea lor la dehidrogenarea cu seleniu, care duce la 1,2,8-trimetilfenantren (în timp ce sterolii dau metilciclopenteno-fenantren, iar triterpenii pentaciclici dau derivaţi de picen, v. p. 843).

Lanosterolul, $C_{27}H_{50}O$, izolat întîi din lanolină se mai găseşte (alături de alţi steroli) în grăsimea drojdiei de bere. Structura lanosterolului a fost stabilită, prin degradări sistematice, de Jeger şi Ruzicka (1950—52). Remarcabil este faptul că cei şapte atomi de carbon asimetrici din lanosterol au aceeaşi configuraţie ca în colestanol, iar cele două duble legături ocupă aceleaşi poziţii în scheletul de carbon ca în zimosterol. Lanosterolul se deosebeşte de acest sterol din urmă prin trei grupe metil „suplimentare", în poziţiile 4 şi 14. Despre relaţiile biogenetice dintre aceşti steroli v. p. 904. Structura şi configuraţia lanosterolului au fost confirmate printr-o sinteză parţială a acestui compus pornind de la colesterol, cu ajutorul unor reacţii de metilare relativ simple (Woodward şi Barton, 1954). În consecinţă lanosterolul poate fi numit un trimetilcolestandienol sau un trimetilzimosterol.



Lanosterol

Zimosterolul, $C_{27}H_{44}O$, al doilea sterol în ordinea abundenţei din grăsimea drojdiei de bere, conţine două duble legături în aceeaşi poziţie ca ale lanosterolului, cu care este înrudit biogenetic (v. mai departe).

Alţi reprezentanţi ai clasei metil-sterolilor sînt *eufolul* şi *tirucalolul*, izolaţi din latexul unor specii de *euphorbia*, *damarendiolul* din răşina de damar etc.

2. HORMONI SEXUALI

Hormonii produşi de glandele sexuale (gonade) şi deversaţi de acestea, în concentraţii mici în sînge, determină dezvoltarea organelor sexuale la epoca pubertăţii şi funcţionarea lor normală mai tîrziu. De asemenea de ei depinde apariţia aşa-numitelor caractere sexuale secundare (v. mai jos).

Hormonii feminini sînt de două tipuri: *hormonul estrogen* (estradiolul) şi *hormonul gestogen* (progesterona); hormonul masculin sau *hormonul androgen* este de un singur tip (testosterona). Estradiolul, progesterona şi testosterona sînt hormonii primari produşi de gonade. Prin transformarea metabolică a acestora iau naştere derivaţi cu structură puţin modificată (estronă şi estriol din estradiol; androsteronă şi dehidroepiandrosteronă din testosteronă).

Acești compuși au activitate hormonală mai slabă decît hormonii primari, dar au jucat un rol însemnat în cursul cercetării acestui domeniu, fiind descoperiți înaintea hormonilor primari.

Producția hormonilor sexuali în gonade este dirijată de *hormonii gonadotropi* (cu structură proteică, v. cap. „Proteine") secretați la rîndul lor de lobul anterior al hipofizei.

Hormonii sexuali au fost descoperiți în urma unor experiențe efectuate cu animale castrate. S-a observat întîi că transplantarea de glande sexuale luate de la indivizi de același sex sau de sex opus restabilește anumite caractere sau funcțiuni sexuale, după specificul glandei. Mai tîrziu s-a constatat că injectarea extractelor de testicule sau de ovare produce același efect ca implantarea glandelor respective.

Principala dificultate în cercetarea hormonilor sexuali a rezidat în izolarea lor, acești compuși apărînd în concentrație mică în lichidele biologice sau în extractele glandelor. După izolarea hormonilor sexuali în stare pură și recunoașterea înrudirii lor structurale cu sterolii, stabilirea structurii lor a fost relativ ușoară.

Se știe de mult că testiculele sînt glande cu secreție internă. La animale infantile castrate, organele sexuale nu se dezvoltă; după castrarea animalelor adulte, organele sexuale se atrofiază. Totodată dispar și caracterele sexuale secundare, cum sînt creasta și bărbia cocoșului, coloratia frumoasă a pielii („haina de nuntă") a anumitor pești, pilozitatea și vocea gravă a bărbatului etc. Dacă se injectează extract de testicule unui animal castrat, organele sexuale se dezvoltă normal și reapar caracterele sexuale secundare. S-a tras de aici concluzia că testiculele produc un hormon care determină apariția caracterelor sexuale secundare.

Creșterea crestei cocoșului a fost utilizată ca metodă cantitativă pentru dozarea concentrației hormonului masculin în diverse lichide biologice sau pentru a compara între ele eficacitățile diverșilor hormoni masculini. Pentru aceasta se injectează substanțele respective, în cantități exact controlate, unor claponi și se determină, prin fotografiere și planimetrare, creșterea suprafeței crestei („testul crestei de cocoș").

Hormonul produs de testicule se revarsă în sînge și apoi se elimină, modificat în parte, prin urină.

Prin ablația ovarelor și tratarea animalelor castrate cu extracte ovariene, s-a putut dovedi, mai demult, că ovarul produce hormoni.

Funcțiunea de secreție internă a ovarului se exercită în două faze consecutive, care se repetă la intervale regulate, în cicluri periodice. În prima fază a ciclului sexual, foliculul, organul generator al oului, produce un hormon care provoacă o dezvoltare și o înmulțire a celulelor de la suprafața mucoasei uterului, făcînd-o aptă pentru primirea oului. Totodată se produc și alte modificări cunoscute sub numele de estrum. Hormonul folicular estrogen este capabil să producă estrum, cînd este injectat unui șoarece femelă infantil, căruia i s-au îndepărtat ovarele. Această reacție biologică servește pentru recunoașterea hormonului folicular în diferite extracte organice sau pentru stabilirea acțiunii estrogene a substanțelor sintetice (testul lui Allen și Doisy).

După ce foliculul ajunge la maturitate și expulzează oul, el se transformă în corpul galben (corpus luteum), astfel numit din cauza marelui său conținut în carotină. Corpul galben produce un alt hormon (gestogen), sub a cărui influență mucoasa uterului continuă să se dezvolte, devenind apță pentru adăpostirea oului fecundat. Funcțiunea hormonului corpului galben rezidă deci în pregătirea și conservarea sarcinii. Producția acestui hormon (progesterona) continuă în primele patru luni ale sarcinii. În lipsa lui sarcina încetează. Dacă nu are loc o fecundare a oului, producția hormonului corpului galben se oprește după aprox. 14 zile și o mare parte din mucoasa uterină este expulzată, în scurgerea menstruală. Apoi începe un nou ciclu sexual, prin dezvoltarea unui nou folicul.

Hormonul folicular guvernează, de asemenea, dezvoltarea normală a organelor genitale și apariția caracterelor sexuale secundare feminine: forma corpului, creșterea părului, vocea, dezvoltarea glandelor mamare, starea psihică etc. Dacă lipsește hormonul folicular la vîrstă tînără, organele sexuale rămîn într-un stadiu infantil.

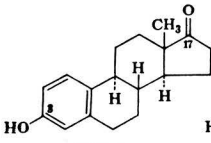
Injectarea hormonului folicular unui animal castrat provoacă estrum, după cum s-a spus mai sus. Dacă se injectează apoi acestui animal hormonul din corpus luteum, se realizează artificial un ciclu sexual complet.

Ca și în cazul hormonilor masculini, calea normală de excreție a hormonilor feminini este urina. În timpul sarcinii, producția de hormoni este mult mărită. Urina de iapă însărcinată este un material deosebit de bogat în hormoni foliculari (pînă la 10 mg la un litru) și servește la izolarea acestora.

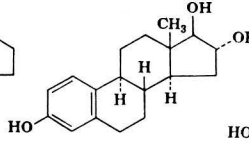
S-a constatat că multe substanțe sintetice, cum sînt unii derivați ai stilbenului, au efect estrogen. Efectul hormonului folicular nu este deci strict specific, cum este acela al hormonului din corpul galben.

Hormoni estrogeni

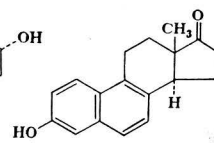
În urma constatării că urina de femeie gravidă conține, în concentrație mică, un estrogen, s-a izolat din acest material *estrona* pură, cristalizată (Butenandt și simultan Doisy, 1929). Un al doilea hormon cu efect similar, dar mai slab, *estriolul*, a fost identificat puțin timp mai tîrziu tot în urina umană (Marrian, 1930). Din urina de iapă însărcinată au fost apoi izolați, cu ajutorul reactivului Girard T (vol. I), în afară de estronă, alți doi hormoni estrogeni, mai săraci în hidrogen și mai puțin activi, *equilenina* și *equilina* (A. Girard, 1932). Toate aceste substanțe se caracterizează prin puncte de topire nete și sînt optic active (estrona: p. t. 259°; $[\alpha]_D$ +170°).



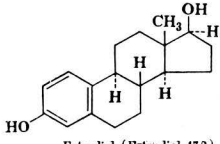
Estronă



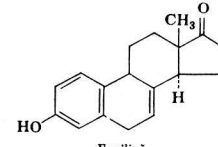
Estriol



Equilenină



Estradiol (Estradiol-17β)



Equilină

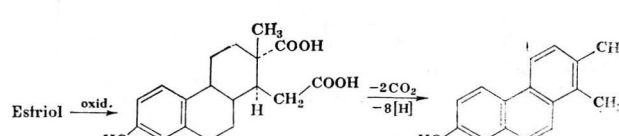
Estrona se găseşte în urină, în cea mai mare parte esterificată cu acid sulfuric; estriolul este cuplat cu acid glucuronic. Acidul estriol-glucuronic este complet inactiv; acidul estron-sulfuric are numai o activitate fiziologică redusă. S-ar părea că organismul se foloseşte de esterificarea acestor hormoni, ca de un mijloc de apărare împotriva acţiunii marilor cantităţi de hormoni produşi în timpul sarcinii. În cursul operaţiilor de izolare, esterii aceştia sînt întîi supuşi unei hidrolize acide, cu scopul liberării hormonilor.

Hormonii estrogeni menţionaţi mai sus, izolaţi din urină, sînt produşi de degradare metabolică. Hormonul primar, mult mai activ decît estrona, a fost izolat din ovare de scroafă (12 mg din 4 tone de ovare) şi numit *estradiol* (Doisy, 1936). Înainte de a fi fost izolat din ovare, estradiolul a fost preparat din estronă, prin hidrogenare catalitică. Mai tîrziu a fost identificat şi în urină. (Estradiolul-17β natural se topeşte la 178°; $[\alpha]_D$ +81°.) Monobenzoatul estradiolului (la grupa fenolică) se utilizează în terapie (Proginon B).

Structura hormonilor estrogeni. Din formula moleculară a estronei, $C_{18}H_{22}O_2$, şi din faptul că această combinaţie conţine trei legături duble (ceea ce s-a stabilit prin hidrogenare şi prin determinarea refracţiei moleculare), rezultă că în molecula estronei sînt conţinute patru cicluri. S-a bănuit, de aceea, înrudirea ei cu steroidele (Butenandt, 1932).

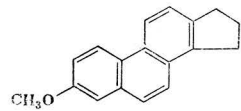
Unul dintre atomii de oxigen ai estronei aparţine unei grupe cetonice, celălalt unei grupe OH fenolice.

Estriolul a fost transformat, prin eliminare de apă cu bisulfat de potasiu, în estronă. De aici urmează că cele două combinaţii au un schelet identic. Prin topire cu KOH estriolul dă un acid dicarboxilic, *acidul (+)-transmarrianolic* care, dehidrogenat cu seleniu, trece în hidroxi-dimetil-fenantren (totodată are loc şi decarboxilare):

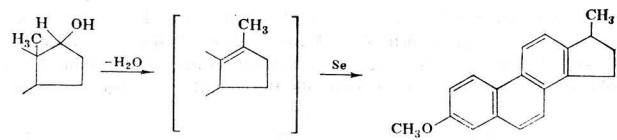


Prin metilarea grupei fenolice din estronă şi reducerea grupei CO pînă la CH_2, după Kijner-Wolff, se obţine desoxiestrona (ca eter metilic). Prin supunerea acestui produs unei dehidrogenări cu seleniu, se formează 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenul, cu formula de mai jos. De aici urmează, pe de

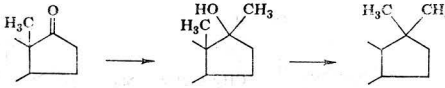
o parte, că molecula conține patru cicluri, pe de altă parte, că grupa OH se află în poziția 3, la fel ca în celelalte steroide.



După cum se vede, în cursul dehidrogenării de mai sus, cu seleniu, grupa CH_3 din poziția 13 se elimină. La dehidrogenarea dihidroestronei (estradiolul), această grupă metil migrează însă în poziția 17, printr-o transpoziție de tip Wagner-Meerwein, obținîndu-se un derivat al 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenului, metilat în nucleul ciclopentanic:



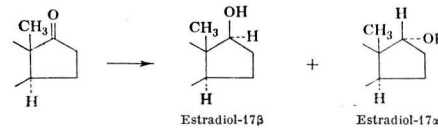
Dacă se tratează eterul metilic al estronei (și la fel al equilinei sau al equileninei) întîi cu iodură de metil-magneziu și se dehidrogenează apoi alcoolul terțiar obținut, cu seleniu, se obține dimetil-derivatul 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenului (J. W. Cook):



După cum se vede, în reacțiile de dehidrogenare cu seleniu, grupa metil angulară, legată de C^{13}, se mută la C^{17}, în locul ocupat înainte de grupa cetonică. Caracterul fenolic al hormonilor estrogeni dovedește că inelul A este aromatic (iar în cazul equileninei, că inelele A și B sînt naftalinice). În consecință, metilul angular de la C^{10}, prezent în toate celelalte steroide, lipsește în estrogeni; la fel lipsește și catena laterală legată de C^{17}.

Inelele C/D sînt legate *trans*, căci prin deschiderea inelului D se formează acidul (+)-*trans*-marrianolic; așadar, metilul de la C^{13} are orientare β, iar hidrogenul de la C^{14} are orientare α, ca în celelalte steroide.

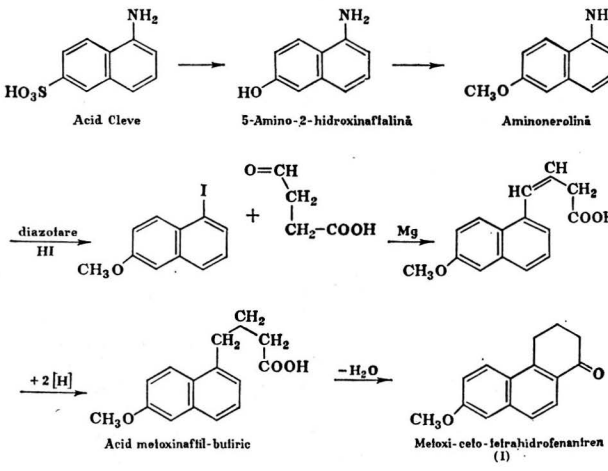
Prin hidrogenarea grupei cetonice a estronei se obțin cei doi estradioli epimeri 17α și 17β:



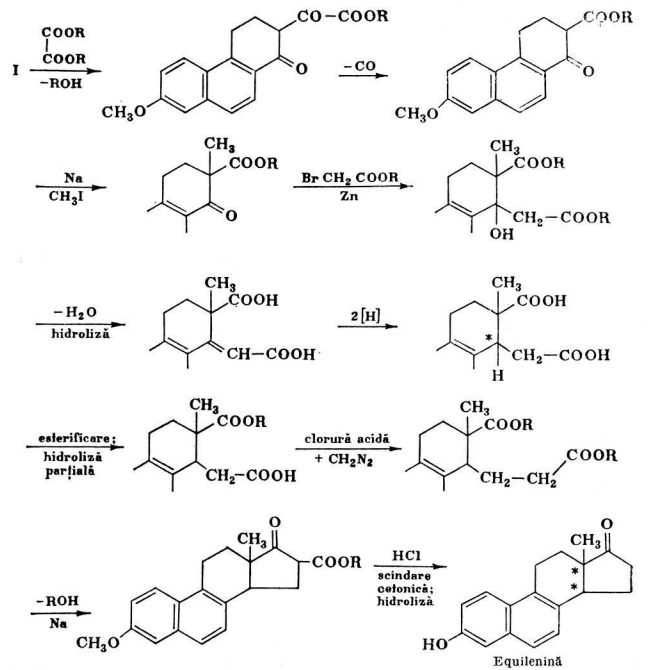
Estradiol-17β Estradiol-17α

Dacă se efectuează hidrogenarea în mediu bazic, sau cu hidrură de litiu-aluminiu, se formează aproape numai estradiolul-17β, identic cu hormonul estrogen natural din ovare. Activitatea estrogenă a estradiolului-17α este de 40 de ori mai mică decît a epimerului său.

Sinteze totale. Equilenina este primul produs natural din clasa steroidelor, care a fost obținut prin sinteză totală. Această sinteză, realizată de Bachmann (1939), pornește de la o metoxi-cetonă a tetrahidrofenantrenului (I), sintetizată mai demult de Butenandt, pe calea următoare:



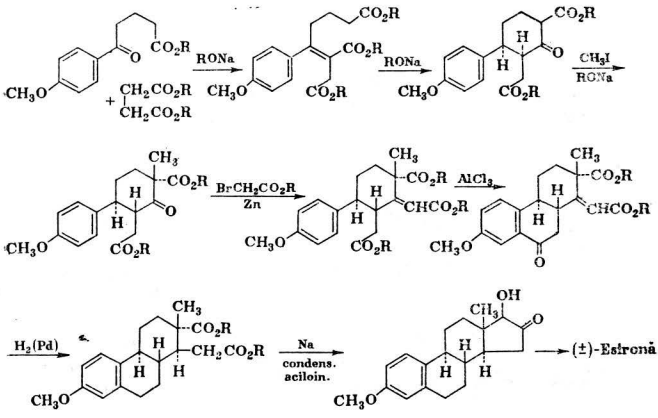
Sinteza lui Bachmann pornește de la această cetonă (I) cu schelet fenantrenic; ea se condensează întîi, în prezența sodiului, cu esterul acidului oxalic și se transformă apoi în modul următor (R = CH_3):



Equilenina conține doi atomi de carbon asimetrici; există deci patru enantiomeri ai acestei combinații, formînd doi racemici. Pentru obținerea acestora, acidul dicarboxilic saturat (însemnat cu o steluță) a fost separat în doi izomeri *cis* și *trans*. Fiecare dintre ei a fost apoi prelucrat separat. Din izomerul cu configurația *trans*, s-a obținut (±)-equilenina; din izomerul *cis*, s-a obținut (±)-izoequilenina. Fiecare dintre acești racemici a fost scin-

dat, prin esterificare cu acidul (—)-mentoxiacetic, în enantiomeri, care au fost obținuți astfel în stare pură. Unul dintre ei, (+)-equilenina, este identic cu produsul natural.

Estrona a fost sintetizată întîi de Anner și Miescher (1948) și apoi, pe mai multe căi, de W. S. Johnson (1950—1956). Redăm aici schematic una dintre aceste sinteze din urmă (R = C_2H_5):

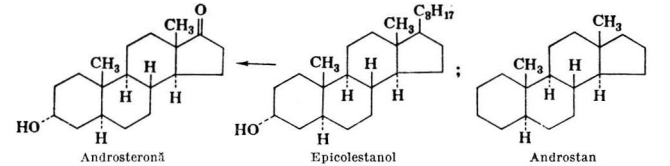


Hormoni androgeni

Androsterona, $C_{19}H_{30}O_2$, p. t. 183°, $[\alpha]_D$ +94°, a fost izolată prima oară din urină (15 mg androsteronă cristalizată, din 15 000 l urină). Comportarea substanței este aceea a unei hidroxi-cetone, iar formula moleculară indică prezența a patru cicluri. Pe baza acestor date și a înrudirii bănuite cu hormonii estrogeni, Butenandt (1932) a sugerat formula de structură a androsteronei.

Formula aceasta a fost confirmată prin sinteza parțială a androsteronei, realizată prin oxidarea cu acid cromic a epicolestanolului (v. acolo), protejat prin acetilare la grupa hidroxil de la C^3; se obține (cu randament

foarte mic) acetatul androsteronei și din el, prin saponificare, androsterona (Ruzicka, 1934):

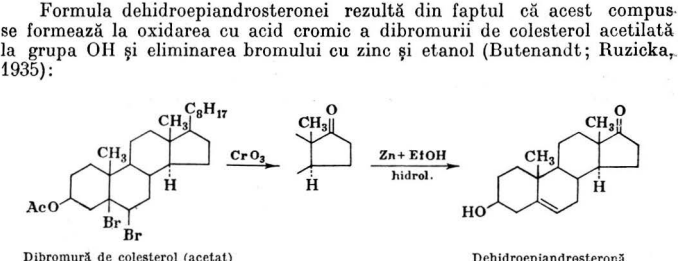


Din această sinteză rezultă că hidrocarbura de bază a androsteronei, *androstanul*, are configurația colestanului și face deci parte din seria *alo* (inele A/B *trans*, B/C *trans*, C/D *trans*); grupa HO de la C^3 are orientarea α, opusă aceleia din colesterol, dar aceeași ca în acidul colic (p. 870).

Prin oxidarea acetatului colestanolului cu acid cromic, se obține în mod similar *epiandrosterona* (C^3-β). Aceasta are o activitate androgenă de circa șapte ori mai slabă decît androsterona. Oxidați cu acid cromic, acetații coprostanolului și epicoprostanolului dau ceilalți doi stereoizomeri ai androl steronei cu scheletul coprostanului, ambii fără activitate androgenă în testucrestei de cocoș.

Dehidroepiandrosterona (androstenolona), $C_{19}H_{28}O_2$, un alt hormon androgen, a fost de asemenea izolat din urină (Butenandt, 1934). Compusul acesta diferă de androsteronă prin prezența unei duble legături C^5—C^6 și configurația β a grupei HO de la C^3. Activitatea androgenă este de două ori mai slabă decît a androsteronei.

Formula dehidroepiandrosteronei rezultă din faptul că acest compus se formează la oxidarea cu acid cromic a dibromurii de colesterol acetilată la grupa OH și eliminarea bromului cu zinc și etanol (Butenandt; Ruzicka, 1935):

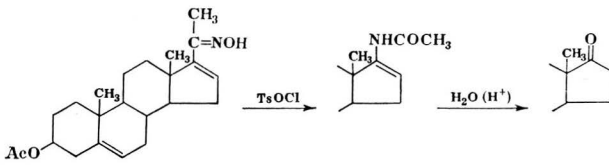


Dibromură de colesterol (acetat)

Dehidroepiandrosteronă (Androstenolonă)

Cu tot randamentul mic al acestei reacții (circa 6%), ea a fost la început singura cale pentru obținerea dehidroepiandrosteronei. Fiind o materie primă prețioasă pentru sinteza mai multor hormoni steroizi (v. mai departe), dehidroepiandrosterona se fabrică astăzi prin mai multe procedee, care pornesc

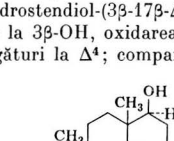
de la steroide naturale, mai ușor accesibile. Unul dintre acestea pornește de la 16-dehidropregnenolonă (obținută, la rîndul ei, din diosgenină, v. p. 903) și parcurge următoarele reacții, care cuprind o transpoziție Beckmann și hidroliza enaminei rezultate:



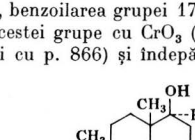
Testosterona, $C_{19}H_{28}O_2$, p. t. 155°, $[\alpha]_D$ +109°. Prin încercări biologice comparative s-a stabilit că extractele de testicule conțin o substanță cu activitate androgenă mai puternică decît androsterona. Pe de altă parte s-a observat că extractul testicular își pierde complet activitatea androgenă cînd este încălzit cu alcalii, în timp ce hormonii androgeni izolați din urină nu sînt modificați de alcalii. S-a dedus de aici că hormonul conținut în țesutul testicular este diferit de hormonul izolat din urină, care întocmai ca și în cazul estrogenilor este un produs de transformare metabolică a hormonului primar.

Hormonul din testicule a fost izolat în stare pură, cristalizat, de Laqueur (1935) (10 mg hormon din 100 kg țesut testicular) și numit *testosteronă*. Testosterona este de 7—10 ori mai activă decît androsterona.

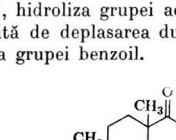
Structura testosteronei a fost stabilită pe baza relațiilor ei cu dehidroepiandrosterona. Sînt mai multe căi prin care acest compus poate fi transformat în testosteronă. O primă cale (Butenandt; Ruzicka, 1935) constă în hidrogenarea 3-acetatului de dehidroepiandrosteronă la 3-acetatul de androstendiol-(3β-17β-Δ^5), benzoilarea grupei 17β-OH, hidroliza grupei acetil de la 3β-OH, oxidarea acestei grupe cu CrO_3 (însoțită de deplasarea duble legături la Δ^4; comparați cu p. 866) și îndepărtarea grupei benzoil.



Testosteronă



Androstendiol



Androstendionă

O altă metodă pornește de la *androstendionă*, un compus care se obține ușor din dehidroepiandrosteronă, prin oxidare după Oppenauer. Androstendiona se reduce selectiv la $O{=}C^{17}$, prin metoda Meerwein-Ponndorf-Verley

(cu *terț*-butoxid de aluminiu și alcool butilic secundar; Miescher, 1939) sau cu $NaBH_4$, dînd testosteronă. Cea mai simplă cale pentru a transforma dehidroepiandrosterona în testosteronă este cea biochimică: oxidare la androstendionă, prin agitare cu drojdie și oxigen și reducerea acestei dicetone la testosteronă, cu drojdie în condiții de fermentație. Cele două operații pot fi efectuate și într-o singură fază (rand. 81%) (Mamoli, 1938). Sinteza totală a testosteronei a fost realizată în cadrul sintezei generale a steroidelor (v. p. 878).

Testosterona poate fi transformată în numeroși derivați, între alții în hormonii estrogeni: estradiol, (+)-estronă și (+)-equilenină. Din urină și din extractul testicular au fost izolați și alți cîțiva compuși cu activitate androgenă slabă, ce nu prezintă un interes deosebit. Testosterona se utilizează în medicină, sub forma propionatului-C^{17}.

Hormonul gestogen

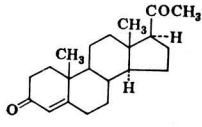
În urma unor cercetări biologice care au dovedit prezența unui hormon gestogen în „corpul galben" din ovare s-a procedat la izolarea acestui hormon. Această izolare, deosebit de grea, a fost realizată aproape simultan de către patru grupe de cercetători (A. Butenandt; W. M. Allen; H. K. Slotta și A. Wettstein, 1934). Una din aceste grupe a prelucrat extractul obținut din ovarele a 50 000 scroafe, din care s-au obținut 20 mg progesteronă cristalizată.

Progesterona, $C_{21}H_{30}O_2$, cristalizează în două forme polimorfe, p. t. 128° și 122°, $[\alpha]_D$ +192°, ambele la fel de active. Progesterona are proprietățile unei dicetone mononesaturate. Din spectrul de absorbție (λ_{max} la 250 mμ) rezultă că dubla legătură este conjugată cu una din grupele CO, iar cercetarea cristalelor cu raze X indică o structură steroidă. Formula progesteronei (propusă de Slotta, 1934) a fost dovedită (Butenandt, 1934) prin sinteză parțială.

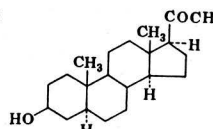
Împreună cu progesterona a fost izolată, din ovare, o *hidroxi-cetonă saturată*, $C_{21}H_{34}O_2$, fără activitate fiziologică (alopregnanol-3β-onă-20). Această cetonă a fost izolată și din urină. Tot din urină de femeie gravidă a mai fost izolat un diol saturat inactiv, *pregnandiolul*, $C_{21}H_{36}O_2$. Pregnandiolul este un produs de transformare metabolică a progesteronei, căci el dispare din urină în momentul cînd producția de progesteronă din ovare încetează.

Hidroxi-cetona saturată și pregnandiolul, menționați mai sus, dau prin oxidare două dicetone izomere. Acestea se deosebesc prin configurația atomilor C^5 și C^3. S-a dedus de aici că hidroxi-cetona $C_{21}H_{34}O_2$ și pregnandiolul provin ambii din progesteronă, prin hidrogenare biologică, adiția hidrogenului

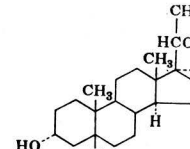
putîndu-se efectua astfel încît H—C^5 să apară o dată în *cis*, altă dată în *trans*, față de CH_3—C^{10}.



Progesteronă

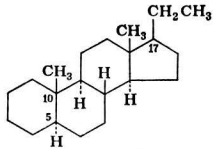


Hidroxi-cetona, $C_{21}H_{34}O_2$ (Alopregnanol-3β-onă-20)

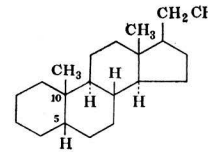


Pregnandiol (Pregnan-3α-20α-diol)

Cele două hidrocarburi de bază ale acestor compuși sînt deci *alopregnanul* și *pregnanul* corespunzînd colestanului și coprostanului.



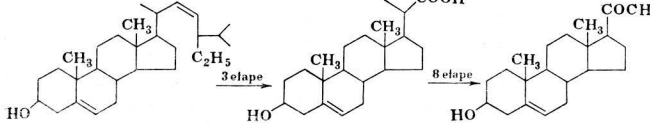
Alopregnan



Pregnan

Sinteze parțiale. Progesterona este un intermediar folosit în sinteza parțială a multor hormoni, în special hormoni corticosteroizi. De aceea au fost puse la punct metode practice de sinteză din stigmasterol, ergosterol și diosgenină.

O primă sinteză a progesteronei a fost efectuată pornindu-se de la *stigmasterol*. Acesta adiționează brom la dubla legătură din nucleul B; prin ozonizarea dibromurii obținute (acetilată la HO—C^3), eliminarea bromului (cu zinc și etanol) și a grupei acetil (prin hidroliză) se obține un hidroxi-acid nesaturat (acidul 3β-hidroxi-Δ^5-bisnorcolenic). Acesta a fost transformat (după protejarea grupelor oxidabile) prin metoda Barbier-Wieland în *pregnenolonă:*

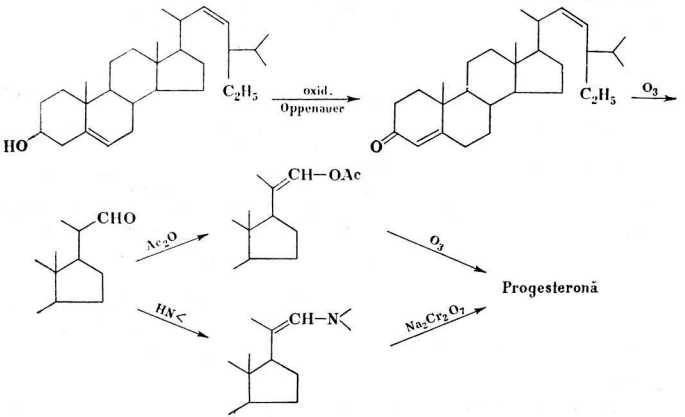


Stigmasterol Hidroxi-acid Pregnenolonă

Pregnenolona a fost apoi oxidată prin diferite metode (cu deplasarea dublei legături de la Δ^5 la Δ^4; v. la colesterol) dînd progesteronă (Butenandt, 1934; Fernholz, 1934; Oppenauer, 1937).

În procedeul mai nou se face o oxidare Oppenauer (v. vol. I), prin care se transformă grupa HO—C^3 în O=C^3, avînd loc totodată deplasarea

dublei legături de la Δ^5 la Δ^4 (conjugare cu grupa CO). Se rupe apoi catena laterală prin ozonizare și se obține o aldehidă. Aceasta dă, prin tratare cu anhidridă acetică, acetatul formei enolice, a cărui ozonoliză duce la progesteronă:



Aldehida poate fi transformată în enamină (v. vol. I), prin tratare cu o amină secundară (de ex. piperidină) și apoi oxidată cu $Na_2Cr_2O_7$.

Cea mai practică sinteză a progesteronei pornește de la diosgenină, de la care se ajunge, în patru etape, la pregnenolonă (v. p. 903); din aceasta, prin oxidare Oppenauer, se obține progesterona.

Progesterona necesită pentru a-și exercita activitatea hormonală doze mult mai mari decît ceilalți hormoni sexuali. O altă deosebire constă în specificitatea ei mult mai pronunțată: nici unul din compușii cu structură asemănătoare cu a progesteronei, izolați din ovare sau urină, nu posedă activitate gestogenă. În schimb unii derivați sintetici înrudiți sînt dotați cu o astfel de activitate, de ex. Δ^{11}-progesterona (de trei ori mai activă), 17α-etiniltestosterona (obținută din dehidroepiandrosteronă și acetilenă) (mult mai activă, pe cale bucală, decît progesterona) și 19-norprogesterona (fără metil la C^{10}) (la fel de activă ca progesterona).

Progesterona este sintetizată, de organism, din colesterol. După ingestie de colesterol marcat cu deuteriu, s-a găsit, în urina unei femei gravide, pregnandiol deuterat. Pregnandiolul este conținut în urină sub forma compusului cuplat cu acid glucuronic.

3. HORMONI CORTICOSTEROIZI

Glandele cu secreție internă, numite capsule suprarenale, posedă două regiuni cu funcție distinctă: măduva, care secretă adrenalină (v. acolo) și scoarța sau cortexul, care secretă un amestec de hormoni steroizi indispensabili vieții. Îndepărtarea glandelor suprarenale, la șobolan, cîine, cobai etc. este urmată de moartea animalului, după puține zile. Maladia lui Addison, datorită unei producții insuficiente de hormoni corticosteroizi, de obicei în

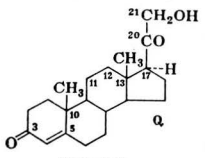
urma unei infecții tuberculoase, se manifestă, între altele, prin modificări în metabolismul hidraților de carbon și prin tulburări în bilanțul electroliților și al apei în întregul organism (scăderea conținutului în sodiu și creșterea conținutului în potasiu). Se mai observă creșterea ureei în sînge, slăbiciune musculară și pigmentarea pielii în părțile expuse luminii. Prin injectare periodică de extracte adrenocorticale, animalele lipsite de capsule suprarenale pot fi menținute în viață un timp indefinit. Acesta este unul din „testurile" utilizate pentru determinarea activității corticosteroide a unei substanțe sau a unui extract.

Producția de hormoni corticosteroizi este stimulată de hormonul adrenocorticotrop (ACTH), secretat de lobul anterior al hipofizei.

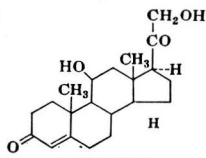
Prin folosirea unor metode eficace de separare, a fost posibil să se izoleze din extractele de cortex suprarenal 29 substanțe cristalizate cu structură steroidă și cîteva substanțe din alte clase. Metodele folosite, care trebuie să țină seamă de sensibilitatea acestor compuși față de agenții chimici, se bazează între altele pe separarea cetonelor de compușii necetonici cu reactivul Girard-Săndulescu T și cromatografierea acetaților.

Cercetarea extractelor adrenocorticale a fost începută, în 1935, simultan de trei grupe de cercetători, conduse de T. Reichstein, A. C. Kendall și O. Wintersteiner cu J. Pfiffner. Fiecare din aceste grupe a desemnat substanțele izolate prin litere. Indicațiile folosite în cele ce urmează sînt cele introduse de Reichstein (afară de cîteva excepții). Mai tîrziu s-au dat nume unora dintre compușii mai importanți. Astfel compusul E al lui Kendall, identic cu compusul F al lui Reichstein, a fost numit cortizonă etc.

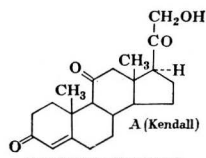
Compuși cu activitate corticosteroidă. Din cei 29 compuși izolați din extractul adrenocortical, numai 7 au proprietatea de a menține în viață animale cu glandele suprarenale extirpate.



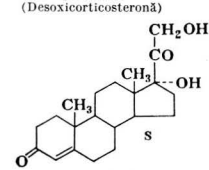
Cortexonă
(Desoxicorticosteronă)



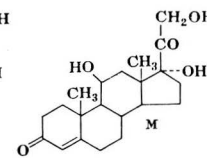
Corticosteronă



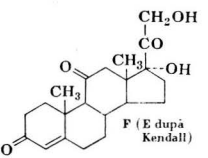
11-Dehidrocorticosteronă



Cortexolonă
(17-Hidroxi-desoxicorticosteronă)



Cortizol (Hidrocortizonă)
(17-Hidroxicorticosteronă)



Cortizonă (17-Hidroxi-
11-dehidrocorticosteronă)

Cel de-al șaptelea hormon, izolat mult după ceilalți (1954), *aldosterona*, are o structură analoagă cu a corticosteronei, de care se deosebește prin

aceea că metilul angular legat de C^{13} este înlocuit printr-o grupă aldehidică, CHO.

Cortizolul și *cortizona*, în special cortizolul, influențează metabolismul hidraților de carbon (acțiune glucocorticoidă), mărind concentrația glucozei în sînge și depunerea glicogenului în ficat (efect antagonist insulinei). Cortizolul (numit și *hidrocortizonă*) este hormonul corticosteroid principal, fiind produs în cantitate mult mai mare decît ceilalți hormoni. *Cortexona*, *cortexolona* și, în special, *aldosterona* reglementează bilanțul electroliților în organism (acțiune mineralocorticoidă), favorizînd reținerea ionilor Na^+, Cl^- și a apei și eliminarea ionilor K^+.

Pe lîngă aceste efecte, cortizona, cortizolul și unii derivați ai lor posedă o remarcabilă acțiune antiinflamatorie și antialergică dovedindu-se medicamente deosebit de eficace în combaterea artritei reumatice și a multor altor afecțiuni. Datorită acestor aplicații practice, cercetarea hormonilor corticosteroizi a atins o amploare neobișnuită.

Printre *compușii inactivi*, izolați din extracte adrenocorticale, se numără colesterolul, (+)-estrona și trei steroide C_{19} (fără catenă laterală la C^{17}), printre care și adrenosterona. Ceilalți 17 compuși (dintre care face parte și progesterona) sînt steroide C_{21} (și au deci același schelet ca substanțele active); majoritatea acestora au un schelet de *alopregnan*. Compușii C_{21} inactivi sînt produși de reducere, iar compușii din grupa C_{19} sînt produși de oxidare ai hormonilor cu activitate corticosteroidă.

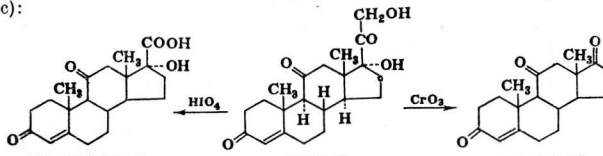
Structură. 1. Toți hormonii corticosteroizi posedă o grupă cetonică la C^3 și o dublă legătură C^4—C^5, la fel ca testosterona și progesterona; de asemenea toți posedă o grupă cetolică, —CO—CH_2OH, în poziția 17β. Compușii din rîndul de formule scris întîi diferă între ei prin gradul de oxidare la C^{11}; la fel și cei din rîndul de jos. Aceștia din urmă conțin, în poziția 17α, o grupă HO care lipsește primilor.

Grupa HO de la C^{11} are, în steroidele naturale care posedă această grupă, orientarea β. Avînd aceeași orientare ca metilul angular vecin, ea este puternic împiedicată steric. De aceea, această grupă nu poate fi acetilată, în timp ce epimerii (sintetici) cu HO—C^{11}-α se acetilează ușor. Pe de altă parte, steroidele cu HO—C^{11}-β elimină ușor apă sub acțiunea acizilor (eliminare *trans*, cu formarea unei duble legături C^9—C^{11}), în timp ce epimerii α se deshidratează numai în condiții forțate. Grupa CO de la C^{11} nu reacționează cu hidroxilamina, nici cu hidrazina.

2. Înrudirea diferiților hormoni între ei (și cu substanțele inactive izolate din extractul glandular) a fost stabilită prin transformări reciproce. Astfel cortizolul, tratat cu anhidridă acetică, se acetilează la HO—C^{21}. Acetilderivatul astfel obținut dă prin oxidare cu acid cromic (urmată de hidroliza grupei acetil) cortizonă (v. formulele de la pagina precedentă). În mod similar corticosterona a fost transformată în 11-dehidrocorticosteronă.

3. Structura scheletului ciclic a fost determinată prin reacții de degradare oxidativă. Așa de exemplu cortizona oxidată cu acid periodic dă un hidroxi-diceto-acid, dovedindu-se astfel prezența unei grupe OH la C^{17} (după cum se știe, oxidarea cu acid periodic este caracteristică pentru legăturile C(OH)—C(OH) și CO—C(OH)). Prin oxidarea cortizonei cu acid cromic se obține o tricetonă, *adrenosterona* (în care însă numai două grupe CO dau

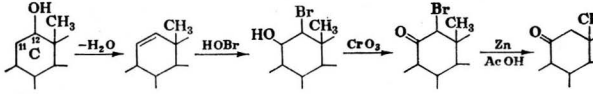
reacțiile caracteristice ale cetonelor, grupa CO de la C^{11} fiind împiedicată steric):



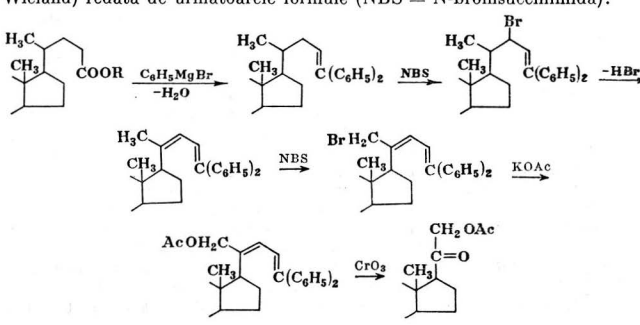
Hidrogenată la dubla legătură $C^4—C^5$ și apoi la cele trei grupe CO adrenosterona trece în androstan. Printr-o serie mai lungă de transformări succesive, corticosterona a fost transformată în alopregnan și în 3,20-pregnandionă, stabilindu-se astfel nu numai natura scheletului, ci și poziția a doi atomi de oxigen. Poziția atomului de oxigen de la C^{11} a fost stabilită definitiv numai prin sinteze.

Sinteze parțiale. Deși cortizona a fost obținută și printr-o sinteză totală (p. 878), pentru producerea acestui compus în cantități industriale nu pot fi luate în considerație, în prezent, decît sinteze parțiale bazate pe transformarea unor steroide naturale accesibile în cantități mai mari.

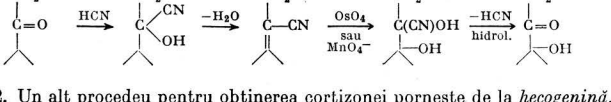
1. Primele procedee au pornit de la acidul desoxicolic (v. p. 870), care posedă o grupă HO—C^{12}. Pentru mutarea acestei grupe la C^{11} au fost folosite mai multe metode, dintre care una trece prin următoarele etape (Reichstein, 1943):



Scurtarea catenei laterale a fost efectuată printr-o succesiune de reacții (metoda Meystre-Miescher, 1946, o perfecționare a degradării după Barbier-Wieland) redată de următoarele formule (NBS = N-bromsuccinimidă):



Pentru introducerea hidroxilului la C^{17} au fost de asemenea puse la punct mai multe metode, de exemplu după Sarret (1948):



2. Un alt procedeu pentru obținerea cortizonei pornește de la *hecogenină*, un produs natural cu schelet steroidic, relativ ușor accesibil dintr-un deșeu industrial (p. 902). Metodele pentru transformarea hecogeninei în cortizonă prezintă analogie cu cele aplicate la acidul desoxicolic.

3. O descoperire importantă (Peterson, 1952), anume aceea că unele microorganisme, cum sînt mucegaiurile obișnuite din genul *mucor* (de ex. *Rhizopus nigricans* și *R. arrhizus* și unele ciuperci din genurile *Streptomyces* și *Aspergillus*), introduc oxidativ, cu randamente atingînd 80—90%, grupe OH la C^{11}-α, a deschis o cale nouă în acest domeniu. Cel mai indicat material pentru o sinteză a cortizonei prin această metodă este progesterona, a cărei sinteză din diosgenină a fost descrisă la pagina 895.

Derivați de cortizonă. Unii derivați ai cortizonei au activitate fiziologică mai puternică decît cortizona însăși și prezintă într-o măsură mai redusă efectele ei secundare nocive. Printre aceștia se numără *dehidrocortizona* sau *prednisona* (cu dublă legătură C^1-C^2) și alcoolul corespunzător (la C^{11}), *prednisolul*. Dehidrogenarea cortizonei la dehidrocortizonă se efectuează de asemenea cu ajutorul unor microorganisme (*Calonectaria, Corynebacterium symplex* etc.). 9α-*Fluorcortizona* (sub formă de acetat) este de circa zece ori mai activă decît cortizona în acțiunea sa glucocorticoidă și antiinflamatorie, dar în schimb are și o acțiune mineralocorticoidă nedorită.

4. GENINE (GLICOZIDE CARDIOTONICE. SAPONINE)

Glicozide cardiotonice. Sub acest nume se cuprind vreo 50 de compuși de origine vegetală, caracterizați printr-o puternică acțiune asupra mușchilor inimii. Plantele producătoare de glicozide cardiotonice fac parte din familiile *apocinaceelor, liliaceelor, ranunculaceelor* și *scrofulariaceelor*, crescînd în diverse regiuni ale globului. Compușii cu cea mai mare valoare terapeutică se extrag din plante aparținînd diferitelor genuri de *Digitalis*, cum sînt *Digitalis lanata* și degețelul roșu (*Digitalis purpurea*) crescînd în țara noastră. Mărgăritărelul *(Convalaria majalis)* conține de asemenea o glicozidă cardiotonică.

Administrate în doze mici, în cazuri de insuficiență cardiacă, glicozidele cardiotonice produc o descreștere a frecvenței și o creștere a intensității bătăilor inimii; în doze mai mari produc oprirea inimii în sistolă.

Glicozidele cardiotonice dau prin hidroliză acidă sau enzimatică zaharuri și agliconi cu structură steroidică; cei din urmă sînt numiți *genine*. Acțiunea cardiotonică este determinată în primul rînd de natura agliconilor, și anume de catena laterală lactonică a acestora, dar ea nu este independentă de natura

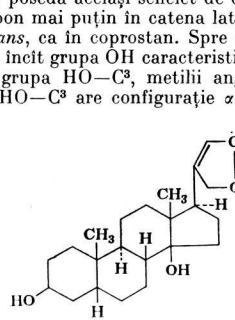
componentei zaharice; agliconii liberi sînt otrăvuri puternice, fără valoare terapeutică.

După izolarea primei glicozide cristalizate (digitalina) în stare relativ pură (Nativelle, 1869), structura glicozidelor cardiotonice a fost cercetată între alții de A. Windaus, W. A. Jacobs, A. Stoll, R. Tschesche, T. Reichstein și R. E. Marker. Glicozidele se extrag din plante cu metanol sau etanol de 70%. Aceeași plantă conține de obicei mai multe glicozide înrudite. Din cauza marii lor sensibilități față de acizi, baze și enzime, multe dintre glicozidele izolate la începutul studiului acestor compuși erau, în realitate, produși de hidroliză parțială sau de deshidratare a glicozidei originare.

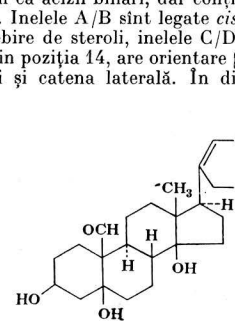
Cu excepția D-glucozei și L-ramnozei, de răspîndire universală, monozaharidele izolate din glicozidele cardiotonice sînt 6-desoxi- sau 2,6-didesoxihexoze (v. acolo), rar întîlnite în natură. În numeroase cazuri, aceste zaharuri sînt legate între ele ca di- sau trizaharide. Aceeași genină poate apărea în mai multe glicozide naturale.

Din *Digitalis lanata* au fost izolate trei glicozide, numite *digilanide A*, *B* și *C*. Genina celei dintîi este *digitoxigenina*, a celei de-a doua *gitoxigenina*, a celei de-a treia *digoxigenina*. Cele trei glicozide din *Strophanthus kombé*: *k-strofantozida*, *k-strofantina-β* și *cimarina* dau toate prin hidroliză aceeași genină, *strofantidina*, alături de o trizaharidă compusă din α-D-glucoză, β-D-glucoză și D-cimaroză (o 2,6-didesoxi-hexoză metilată la HO—C^3). Din *ouabaină* se obține *ouabagenina*, alături de ramnoză etc.

Geninele din această grupă au 23 atomi de carbon și diferă între ele prin numărul grupelor HO alcoolice. Cea mai simplă dintre ele, *digitoxigenina*, posedă același schelet de carbon ca acizii biliari, dar conține un atom de carbon mai puțin în catena laterală. Inelele A/B sînt legate *cis*, iar inelele B/C *trans*, ca în coprostan. Spre deosebire de steroli, inelele C/D sînt legate *cis*, așa încît grupa OH caracteristică, din poziția 14, are orientare β. Orientare β au: grupa HO—C^3, metilii angulari și catena laterală. În digoxigenină, grupa HO—C^3 are configurație α.



Digitoxigenină



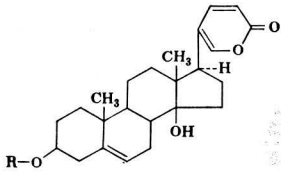
Strofantidină

Strofantidina se deosebește de digitoxigenină printr-o grupă HO-β suplimentară la C^5 și o grupă aldehidică, în locul metilului angular de la C^{10}. *Ouabagenina* conține o grupă de alcool primar, CH_2OH, în loc de CH_3 la C^{10} și cinci grupe HO, în pozițiile 1, 3, 5, 14 și 11 sau 12.

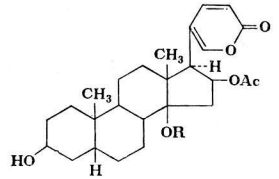
Caracteristică pentru toate geninele, din această clasă, este catena laterală modificată sub forma unui inel γ-lactonic α,β-nesaturat (α-angelicalactonă, v. acolo).

Steroidele din ceapa de mare și din veninul broaștei rîioase posedă 24 atomi de carbon, atomul de carbon suplimentar fiind conținut în catena laterală care are structura unei δ-lactone dublu nesaturate.

Glicozida din varietatea albă a cepei de mare *(Scilla maritima)* se numește *scilaren A* (Stoll, 1933), aceea din varietatea roșie, *scilirosidă*. Ambele au acțiune cardiotonică, iar ultima este o otravă specifică pentru șobolani. Genina scilarenului A se numește *scilarenină*. Configurația scheletului este aceeași ca în geninele cardiotonice.



Scilaren A
(R = ramnozido-glucoză, $C_{12}H_{21}O_9$)



Bufotalină (R = H)
Bufotoxină (R = suberil-arginină)

Veninul broaștei rîioase europene *(Bufo vulgaris)* conține, în afară de adrenalină, colesterol, ergosterol și bufotenină (v. acolo), compuși inruditi cu geninele, apărînd liberi sau cuplați cu suberil-arginină. Aceștia din urmă sînt numiți *bufotoxine*, iar steroidele (geninele) respective *bufogenine*. Un reprezentant tipic este bufotoxina, a cărei genină, bufotalina, este formulată mai sus.

Saponine steroidice. Se numesc *saponine*, o grupă de glicozide vegetale care au proprietatea de a forma cu apa o spumă abundentă și persistentă. (Glicozidele cardiotonice au și ele putere de spumegare, dar se clasifică separat datorită proprietăților lor fiziologice specifice și a structurii diferite.)

Saponinele sînt extrem de toxice cînd sînt introduse în sîngele unui animal, dar relativ inofensive luate pe cale bucală. Chiar în concentrație mică ele produc hemoliză, adică distrug celulele roșii ale sîngelui, liberînd hemoglobina. Această proprietate a saponinelor este probabil datorită proprietății lor foarte pronunțate de a se fixa pe suprafețele despărțitoare dintre faze și de a micșora tensiunea superficială a apei. Saponinele sînt foarte toxice pentru pești. Ele au unele utilizări în medicină și în stingătoare cu spumă.

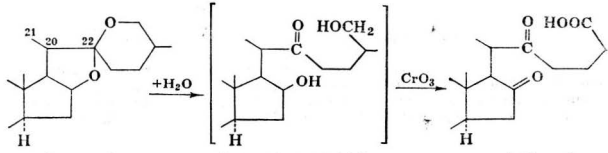
Agliconii saponinelor se numesc *sapogenine*. Saponinele (necardiotonice) se divid în două grupe, pe baza reacțiilor de dehidrogenare ale sapogeninelor respective: unele dau prin dehidrogenare cu seleniu naftalină și picen și posedă deci un schelet de triterpen pentaciclic (p. 843); celelalte dau prin dehidrogenare metil-ciclopenteno-fenantren (hidrocarbura lui Diels) și au deci un schelet steroidic. Ne ocupăm aici numai de acestea din urmă.

Extractul de digitală (din *D. purpurea*) conține, alături de glicozidele cardiotonice, saponine. Principala saponină din acest extract a fost numită *digitonină*; în cantitate mai mică, extractul mai conține și *gitonină*. Componenta zaharică a digitoninei conține cinci resturi de monozaharidă (două de glucoză, două de galactoză și unul de xiloză); gitonina conține patru resturi de monozaharide. Saponina din *D. lanata* se numește *tigonină*. Din rădăcina de sarsaparila (mexicană) s-a izolat *sarsasaponina*, din *Trillium erectum*, *trilarina* și *trilina*.

Saponinele formează compuși moleculari de adiție insolubili cu sterolii naturali. Această proprietate este deosebit de pronunțată la digitonină (v. p. 864) și este mult utilizată în chimia steroidelor.

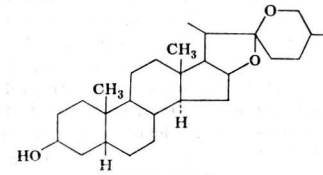
Sapogeninele se obțin din saponine prin hidroliză acidă (*digitogenina* din digitonină, *sarsasapogenina* din sarsasaponină, *diosgenina* din trilarină, trilină și dioscină, *gitogenina* din gitonină, *tigogenina* din tigonină etc.).

Sapogeninele au toate un schelet compus din 27 atomi de carbon și apar în mai multe forme stereoizomere. Caracteristică este catena laterală spirocetalică; prin oxidare se formează *acidul genoic*, în care atomii de carbon au aceeași așezare ca în colesterol:



Sapogenină Intermediar neizolabil Acid genoic

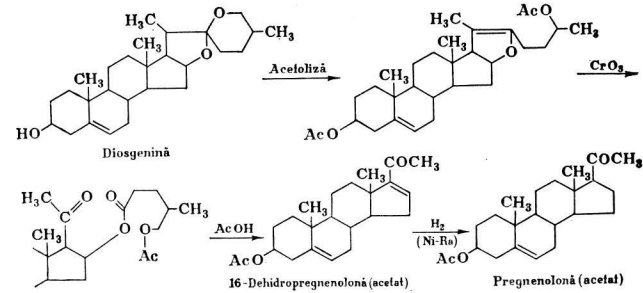
În sarsasapogenină, inelele A/B sînt legate *cis*, iar grupa HO—C^3 are orientare β:



Sarsasapogenină

Vom mai menționa pentru importanța ei industrială *hecogenina*, izolată din planta de sisal *(Agave sisalana)*, cultivată în Africa de răsărit și în alte regiuni tropicale pentru fibrele textile din frunzele ei. Hecogenina se izolează din deșeurile de la această fabricație și servește, după cum s-a mai spus, ca materie primă la fabricarea cortizonei. Structura hecogeninei coincide cu a sarsasapogeninei, de care se deosebește printr-o grupă CO la C^{12}.

O altă genină cu importanță industrială, *diosgenina*, se izolează din rădăcina unei specii de *Dioscorea*, crescînd spontan în mari cantități în Mexic. Prin acetoliză urmată de oxidare și hidrogenare, diosgenina trece în pregnenolonă (Marker, 1944), care se transformă apoi în progesteronă, în modul arătat înainte (p. 895):



Transformarea progesteronei în cortizonă comportă o oxidare microbiologică la C^{11} așa cum s-a arătat mai sus (p. 899).

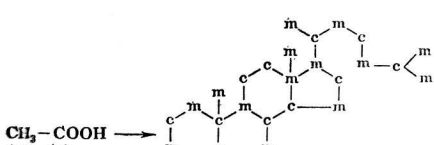
Biosinteza izoprenoidelor

Organismele vii realizează cu ajutorul enzimelor sinteze complicate, pe căi mult diferite de cele folosite de chimiști în laborator. Cunoașterea proceselor biosintetice a făcut în timpul din urmă progrese considerabile, în special grație utilizării moleculelor marcate (K. Bloch; J. W. Cornforth; F. Lynen, după 1950).

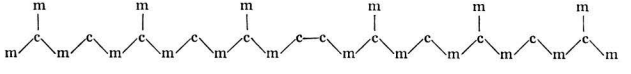
1. *Ionul acetat ca precursor al colesterolului.* S-a observat mai de mult (1937) că sterolii sintetizați de drojdie cultivată pe medii conținînd trideuteroacetat de sodiu posedă un conținut mare de deuteriu. Prin hrănirea unor animale (șoareci, șobolani) cu diferite substanțe marcate cu ^{14}C, printre care cu acetat de sodiu marcat la carbon ($^{14}CH_3COONa$ sau $CH_3{}^{14}COONa$), urmată de analiza colesterolului izolat după sacrificarea acestor animale, s-a stabilit că ionul de acetat este unica materie primă folosită de organisme pentru sinteza colesterolului. La aceeași concluzie au dus sinteze de colesterol *in vitro*, din acetat marcat și ficat de șobolan tăiat în felii sau mărunțit (homogenat de ficat) (unele din enzimele ce produc această sinteză neputîndu-se izola din țesut).

Colesterolul marcat izotopic, obținut pe aceste căi din acid acetic radioactiv, a fost apoi supus unor migăloase degradări, ajungîndu-se să se determine originea fiecărui atom de carbon din moleculă. După cum se vede din schema de mai jos, din cei 27 atomi de

carbon ai colesterolului, 15 provin din grupe metil, iar 12 din grupe carboxil ale acetatului:

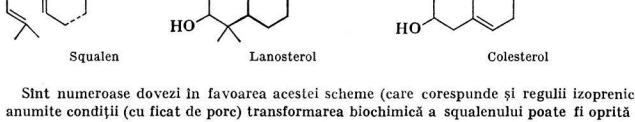


2. *Squalenul și lanosterolul ca precursori ai colesterolului.* S-a observat (1926) că șobolanii hrăniți cu squalen prezintă un conținut mărit de colesterol, în ficat. Prin hrănirea unor șobolani cu acetat marcat cu ^{14}C s-a putut izola, din ficatul acestor animale, squalen marcat. Pe de altă parte s-a stabilit că squalenul marcat este transformat de organismul șoarecelui în colesterol marcat. Prin degradări sistematice s-a stabilit apoi că distribuția atomilor de carbon, proveniți din metilul, respectiv din carboxilul acetatului inițial, în squalenul obținut pe cale biosintetică, este următoarea (Bloch, 1950):



După cum se vede, cele opt grupe metil ale squalenului provin din metili ai acetatului, iar în catenă alternează atomi de carbon proveniți din metil și din carboxil. Excepție fac numai cei doi atomi centrali, ceea ce confirmă rezultatele studiului chimic (inversarea succesiunii resturilor izoprenice la mijlocul moleculei, v. p. 842).

Dintre toate posibilitățile conform cărora ar putea avea loc ciclizarea squalenului în organism, numai următoarea duce la un nucleu steroidic cu aceeași distribuție a carbonilor metilici și carboxilici ca aceea constatată în colesterolul biosintetic. O asemenea ciclizare presupune rearanjarea a doi metili (de la C^{14} la C^{13} și de la C^{8} la C^{14}) și formarea *lanosterolului* ca produs primar al ciclizării (Woodward și Bloch, 1953):

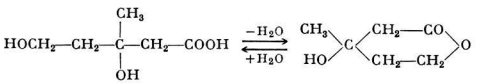


Squalen Lanosterol Colesterol

Sînt numeroase dovezi în favoarea acestei scheme (care corespunde și regulii izoprenice). În anumite condiții (cu ficat de porc) transformarea biochimică a squalenului poate fi oprită la lanosterol. S-a dovedit (prin folosire de $H_2{}^{18}O$), că grupa HO a lanosterolului provine din apa ce servește ca dizolvant. Eliminarea celor trei grupe metil din lanosterol (C_{30}), pentru a ajunge la colesterol (C_{27}) este o reacție (enzimatică) oxidativă, în care se formează CO_2. Întîi se elimină CH_3 de la C^{14} și la naștere *14-desmetillanosterolul* din care sînt expulzați apoi și ceilalți doi metili, formîndu-se *zimosterol*. Acest sterol are aceeași configurație sterică, la toți atomii

asimetrici, ca lanosterolul și colesterolul și posedă o dublă legătură în aceeași poziție (C^8-C^9) ca lanosterolul. Zimosterolul este produs de drojdie, din acetat, și este transformat ușor *in vivo* (șobolan) și *in vitro* (cu homogenat de ficat) în colesterol. Organismele vii posedă așadar enzimele necesare tuturor acestor transformări.

3. *Acidul mevalonic.* Cercetările întreprinse pentru descoperirea intermediarilor transformării acetatului în squalen au condus la izolarea (sub formă de lactonă) a acidului β,δ-dihidroxi-β-metilvalerianic, numit *acid mevalonic* (K. Folkers, 1956):

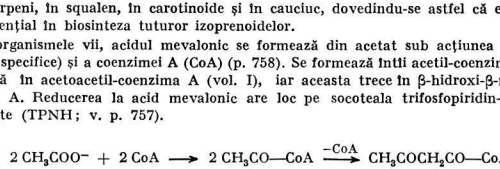


Acid mevalonic

Structura acidului mevalonic a fost stabilită prin sinteză. De asemenea a fost sintetizat și folosit în biosinteze acid mevalonic marcat cu ^{14}C sau ^{13}C, în diferite poziții.

Prin incubare cu homogenat de ficat de șobolan, acidul (+)-mevalonic-$2^{14}C$ este transformat în colesterol, cu viteză mai mare decît ionul acetat și cu randament aproape cantitativ. Pornindu-se de la acid mevalonic racemic, randamentul este numai jumătate; enzimele nu transformă decît unul din enantiomeri. În această sinteză, grupa carboxil a acidului mevalonic este eliminată ca CO_2. Acidul mevalonic a mai fost incorporat, pe cale biochimică, în monoși în triterpeni, în squalen, în carotinoide și în cauciuc, dovedindu-se astfel că este un intermediar esențial în biosinteza tuturor izoprenoidelor.

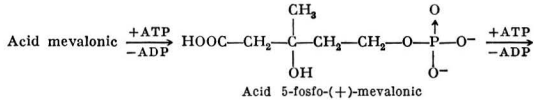
În organismele vii, acidul mevalonic se formează din acetat sub acțiunea unor enzime (proteine specifice) și a coenzimei A (CoA) (p. 758). Se formează întîi acetil-coenzima A, care se transformă în acetoacetil-coenzima A (vol. I), iar aceasta trece în β-hidroxi-β-metilglutaril-coenzima A. Reducerea la acid mevalonic are loc pe socoteala trifosfopiridin-dinucleotidei hidrogenate (TPNH; v. p. 757).



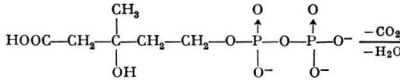
Sinteza acidului mevalonic se leagă deci, prin ionul acetat și coenzima A, de metabolismul hidraților de carbon. O altă sursă, mai puțin importantă, de acid mevalonic este leucina provenită din proteine (leucină → izovalerianil-CoA → β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA).

4. *Acidul izopentenil-pirofosforic.* Pentru transformarea acidului mevalonic în izoprenoide sînt necesare enzime (care se găsesc în ficat și în drojdie), acid adenosin-trifosforic (ATP), trifosfopiridin-dinucleotidă hidrogenată (TPNH) și ioni Mg^{2+}. Prin alegerea condițiilor de reacție și inhibarea sau eliminarea unora din componentele acestui sistem catalitic complex,

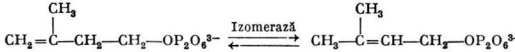
a fost posibil să se identifice principalii intermediari ai acestei transformări, care decurge, în prima ei etapă, astfel (K. Bloch; F. Lynen, 1958):



Acid 5-fosfo-(+)-mevalonic



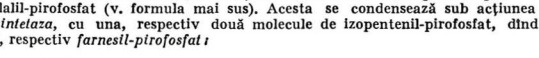
Acid 5-difosfo-(+)-mevalonic

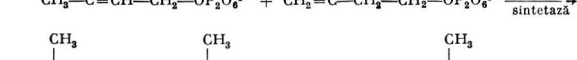


Izopentenil-pirofosfat — Dimetilalil-pirofosfat

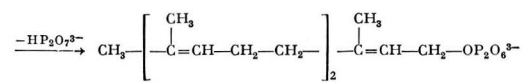
S-a stabilit apoi că izopentenil-pirofosfatul („izoprenul activ") este punctul de plecare al biosintezelor tuturor izoprenoidelor, verificîndu-se astfel în fapt ipoteza care a stat la baza regulii izoprenice a lui Ruzicka. Astfel, izopentenil-pirofosfatul sintetic, marcat cu ^{14}C la C^1, este transformat de enzimele din ficat în colesterol și trece prin incubare cu latex de păpădie *(Taraxacum kok-saghiz)* în cauciuc radioactiv.

Cu ajutorul unor enzime purificate, izolate din drojdie, au putut fi captați și primii intermediari ai acestor sinteze. Astfel, sub acțiunea unei *izomeraze*, izopentenil-pirofosfatul trece în dimetilalil-pirofosfat (v. formula mai sus). Acesta se condensează sub acțiunea unei alte enzime, *sintetaza*, cu una, respectiv două molecule de izopentenil-pirofosfat, dînd *geranil-pirofosfat*, respectiv *farnesil-pirofosfat*:





Geranil-pirofosfat

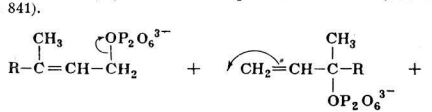


Farnesil-pirofosfat

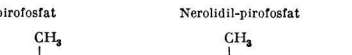
În lipsă de TPNH sinteza se oprește la farnesil-pirofosfat. Geranil-pirofosfatul este punctul de plecare al monoterpenoidelor, iar farnesil-pirofosfatul al sesquiterpenoidelor. Este foarte probabil că sinteza poate continua, prin condensarea farnesil-pirofosfatului cu alte molecule de izopentenil-pirofosfat, pînă la diterpenoide, la carotinoide sau la politerpenoide. Enzimele specifice ale acestor sinteze nu au fost însă separate pînă în prezent.

Squalenul ia naștere din farnesil-pirofosfat, prin condensare cu nerolidil-pirofosfat (care de asemenea a fost izolat din produșii biosintezei). Pentru această sinteză este necesar ca amestecul de reacție să conțină TPNH și particule cu activitate enzimatică ale celulelor (micro-

somi sau mitochondrii) (v. formulele complete ale farnesolului, nerolidolului și squalenului, p. 830 și 841).



Farnesil-pirofosfat Nerolidil-pirofosfat



Squalen

Cei doi atomi de hidrogen necesari în această sinteză sînt furnizați de TPNH + H⁺ (v. p. 757).

IV. POLITERPENOIDE

Cauciucul se găsește sub forma unei dispersii coloide în sucul lăptos numit latex, al multor plante (peste 500 de specii), mai ales tropicale, aparținînd familiilor moraceelor (de ex. unele liane din Africa de Sud), compoziteelor (de ex. „guayula", *Parthenium argentatum* din Mexic și din sudul Statelor Unite) și euforbiaceelor. Din această ultimă familie face parte cea mai importantă dintre plantele producătoare de cauciuc, *Hevea brasiliensis*, originară din regiunea de la sudul fluviului Amazon și cultivată, pe scară mare, în Vietnam, Malaesia și Indonezia. Unele plante din regiunile temperate conțin de asemenea cauciuc, însă în cantități insuficiente pentru o exploatare industrială. Printre acestea se numără laptele cucului *(Euphorbia helioscopia)* și unele specii de păpădie: *Taraxacum kok-saghiz* și *T. megalorhizon* (krim-saghiz), studiate în U.R.S.S. În aceste plante din urmă, cauciucul se depune în rădăcină și se izolează prin dezagregarea acesteia cu hidroxid de sodiu.

Gutaperca se obține din coaja și din frunzele unor plante din familia sapotaceelor *(Palaquium* și *Payena)* ce cresc în Indonezia. *Balata* provine dintr-o plantă din aceeași familie, originară din America centrală și sudică și este identică cu gutaperca.

Latexul, obținut prin crestarea scoarței arborilor de cauciuc, este o dispersie coloidă în care particulele de cauciuc au diametre relativ mari de ordinul 0,5 μ. O particulă mijlocie din latex este alcătuită din 10^6 pînă la 10^8 macromoleeule de cauciuc, unite între ele prin forțe slabe van der Waals. Stabilitatea latexului este datorită faptului că particulele de cauciuc sînt acoperite de un strat de molecule de proteină, care au o sarcină electrică negativă, neutralizată fireşte de ioni de potasiu. În timpul electroforezei, particulele de cauciuc migrează spre anod. *pH*-ul latexului este 6,4—6,8; cînd prin adăugare de acid se atinge punctul izoelectric al proteinei ($pH = 4{,}5-4{,}8$), cauciucul se precipită ireversibil. Forma particulelor este apropiată de aceea sferică; aceasta explică viscozitatea mică a latexului și faptul că ea ascultă aproximativ de legea lui Einstein (vol. I).

Varietăți tehnice de cauciuc. Latexul conține aproximativ 30—40%, în medie 35%, cauciuc, 60% apă, și mici cantități de rășini, ceruri, proteine (1—2%) și substante minerale.

Procedeul original întrebuințat de indigenii din America de Sud pentru obținerea cauciucului din latex consta în evaporarea lui. Pentru aceasta se înmuia o lopată de lemn, în latex, și se usca deasupra unui foc. Operația se repeta pînă ce se aduna o cantitate mai mare de cauciuc. Produsul fabricat pe această cale se numește *paracauciuc*, după portul brazilian Para, prin care se exportau cantități mai mari din acest produs.

În plantațiile moderne cauciucul se obține prin precipitarea latexului, cu acid acetic sau formic. Coagulatul obținut astfel, după ce este separat de zer, este supus unui tratament mecanic între doi cilindri, prin care este omogenizat și tras în foi. Acestea se spală apoi cu apă și se întind spre uscare. Uscarea se face fie în prezența fumului de lemn, fie numai la aer. În primul caz, cauciucul capătă o culoare galbenă-brună și un miros de fum („smoked sheet"), în cel de-al doilea, este gălbui, aproape alb („pale crepe"). Compoziția chimică a celor două produse este, firește, aceeași.

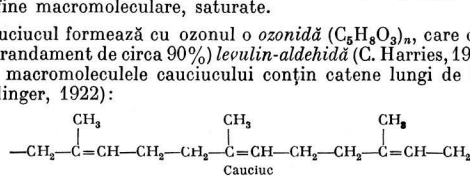
Pentru multe scopuri tehnice (obiecte goale sau turnate în forme, jucării, pînze cauciucate), se utilizează direct latexul, economisindu-se astfel energia considerabilă cheltuită cu malaxarea cauciucului. Pentru a putea fi conservat și transportat, latexul se stabilizează prin mici adaosuri de amoniac. Se utilizează și latex concentrat, pentru a evita transportul apei. Numele de *revertex* („latex reversibil") se dă unui produs obținut prin concentrarea în vid a latexului, stabilizat cu hidroxid de potasiu. De asemenea se obține latex concentrat, prin sminținere în centrifuge („Uterex", „Jatex"). Aceste produse se pot dilua cu apă, pînă la concentrația voită, în momentul întrebuințării.

Structura cauciucului. 1. Formula brută a cauciucului, C_5H_8 (Faraday, 1826; Dumas, 1838), este aceeași ca a izoprenului. Proprietățile cauciucului, de exemplu tensiunea de vapori aproape egală cu zero și caracterul coloid al soluțiilor sale, indică însă structură macromoleculară.

2. Încălzit, cauciucul nu distilă; la temperaturi mai înalte de 300° el se descompune, dînd *izopren* (v. p. 784). În condiții optime cauciucul se transformă, cu un randament de 58%, în izopren. Cauciucul este deci un produs de polimerizare al izoprenului, un *poliizopren*, cu formula $(C_5H_8)_n$.

3. Fiecare rest C_5H_8, din macromolecula cauciucului, conține o dublă legătură care se manifestă prin reacții de adiție: cu brom se obține un bromderivat alb, insolubil, $(C_5H_8Br_2)_n$. La fel reacționează și clor-iodul (clorul singur dă și reacții de substituție). Cu N_2O_3, cauciucul dă o nitrozită. Prin hidrogenare catalitică se formează un *hidrocauciuc*, $(C_5H_{10})_n$, cu caracterul unei parafine macromoleculare, saturate.

4. Cauciucul formează cu ozonul o *ozonidă* $(C_5H_8O_3)_n$, care dă prin hidroliză (cu un randament de circa 90%) *levulin-aldehidă* (C. Harries, 1901). S-a dedus de aici că macromoleculele cauciucului conțin catene lungi de felul următor (H. Staudinger, 1922):



Asemenea macromolecule pot fi considerate ca produși de polimerizare, în pozițiile 1,4, ai izoprenului. Grupele terminale ale acestor lanțuri nu se cunosc.

5. Greutatea moleculară a cauciucului a fost determinată prin metodele aplicate și altor combinații macromoleculare. Cauciucul de hevea este un material polidispers, cu greutăți moleculare cuprinse între 50 000 și 3 000 000, dar din care mai mult de 60% întrec 1 300 000 (grad de polimerizare peste 20 000) (Bloomfield, 1951).

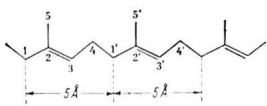
6. Gutaperca este identică, în ceea ce privește compoziția și comportarea chimică, cu cauciucul. Ca și acesta, ea dă prin ozonoliză numai levulin-aldehidă. Proprietățile fizice sînt însă mult deosebite. Greutatea moleculară, determinată pe cale osmotică și viscozimetrică, este 40 000—50 000; gradul de polimerizare este deci circa 600—700.

7. *Configurația catenei macromoleculare.* Spectrul de raze X al cauciucului în stare naturală prezintă un simplu inel, caracteristic pentru substanțele amorfe. La alungire prin tracțiune, apar petele de interferență ale spectrului de fibră. Intensitatea acestor pete crește cu gradul de alungire; în același timp intensitatea inelului datorit porțiunii amorfe a cauciucului se atenuează. La destinderea cauciucului spectrul de fibră dispare.

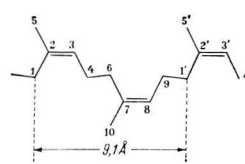
Observațiile acestea dovedesc că, în cauciucul nealungit, macromoleculele nu au o orientare definită, iar în cauciucul alungit ele sînt orientate paralel. Dacă se răcește cauciucul în stare alungită, el „îngheață" (v. mai jos) și rămîne în această stare și după încetarea tensiunii. Un asemenea cauciuc alungit înghețat revine de la sine la forma inițială, cînd este încălzit peste o anumită temperatură; totodată dispare spectrul de raze X.

Toate varietățile de cauciuc natural dau spectre de raze X identice, atît în stare alungită cît și în stare înghețată sau vulcanizată. Spectrul gutapercii este diferit de al cauciucului. (Gutaperca poate exista în două forme, α și β, cu spectre puțin diferite.)

Catena macromoleculară a cauciucului conține cîte o dublă legătură la fiecare rest izoprenic și poate prin urmare exista în două forme izomere *cis-trans*. Dacă se admite că toți atomii de carbon ai catenei sînt situați în același plan, în forma *trans* legăturile 1,2 și 3,4 vor fi situate de o parte și de alta a dublei legături, iar în forma *cis* vor fi situate de aceeași parte. În consecință, în forma *trans* perioada de identitate va cuprinde un singur rest de izopren și va avea o lungime de 5,0 Å, iar forma *cis* va cuprinde două resturi de izopren, cu o lungime de 9,1 Å.



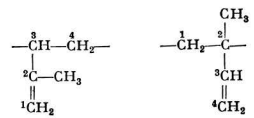
Forma *trans*



Forma *cis*

Spectrele de raze X la cauciucul alungit prezintă o perioadă de identitate, în direcția fibrei, de 8,1 Å, iar la gutapercă (β) de 4,7 Å. Macromoleculele cauciucului au deci configurație *cis* (v. fig. 52), iar ale gutapercii configurație *trans*. Micile devieri de la valorile calculate se datoresc faptului că atomii de carbon ai catenei nu sînt situați riguros în același plan, catenele fiind puțin răsucite. Dacă macromolecula ar fi plană, grupa CH_3 din poziția 5′ ar interfera cu grupa CH_2 din poziția 4.

Studiul spectrelor cauciucului natural (hevea) în infraroșu a arătat că pe catena macromoleculei în forma *cis* (95%) sînt grefate, din loc în loc, catene laterale vinilice (circa 5%), de formele următoare (Binder și Ranshaw, 1957), care provin dintr-un rest izoprenic, prin adiție 1,2 sau 3,4:



Cauciucul natural conține apoi și un procent mic de legături transversale (între macromolecule), realizate probabil prin aceste catene laterale sau prin atomi de oxigen.

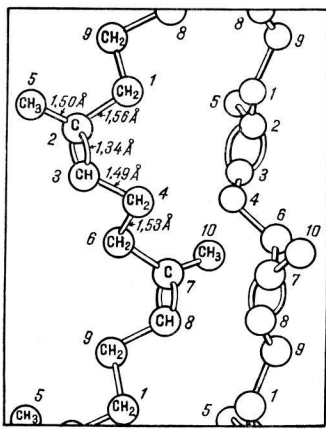


Fig. 52. Configurația macromoleculei de cauciuc determinată cu raze X (după Bunn), privită de deasupra și din planul catenei.

Proprietățile cauciucului. 1. Cauciucul poate exista în patru stări de agregare: starea cristalizată, starea amorfă solidă, starea elastică și starea plastică. Primele două sînt stări solide rigide, caracterizate printr-o imobilitate a macromoleculelor, comparabilă cu aceea din cristalele obișnuite și din sticle. Starea plastică este aceea a unui lichid cu viscozitate foarte mare. Starea elastică, deosebit de interesantă din punct de vedere practic, este o stare intermediară între starea amorfă și starea plastică, posibilă datorită flexibilității mari a macromoleculelor. Vom descrie pe scurt aceste diferite stări.

2. *Cristalizarea cauciucului.* Cauciucul brut este, la temperatura camerei, o masă gălbuie sau brună, translucidă, elastică. Conservat la temperatură joasă (sub circa +10°), cauciucul devine albicios, opac și

neelastic. În tehnică, fenomenul acesta se observă adesea la stocarea cauciucului în magazii reci și se numește „înghețarea cauciucului". Proprietatea cea mai caracteristică a cauciucului înghețat este aceea de a prezenta un spectru de raze X. Rezultă de aici că, în cauciucul înghețat, macromoleculele adoptă o orientare paralelă, cel puțin pe unele porțiuni ale lor, avînd loc o cristalizare adevărată.

Prin încălzire (sau prin masticare pe valț) cauciucul înghețat revine la starea amorfă, elastică, normală, iar spectrul de raze X dispare. Temperatura la care se produce dispariția spectrului a fost numită „punct de topire roentgenografic". La cauciucul înghețat proaspăt, punctul de topire este de 6—16°, el crește la 32° după 4 ani și la 36°, după 12 ani. Cel mai înalt punct de topire roentgenografic observat a fost 42°, la un cauciuc conservat 22 ani. Puncte de topire ridicate indică cristalizare avansată, adică orientare paralelă a unui număr mai mare de macromolecule. Creșterea atît de lentă a punctului de topire cu timpul se datorește vitezei foarte reduse a mișcărilor macromoleculelor tinzînd spre orientare paralelă.

3. *Starea solidă amorfă.* Răcit repede la temperatură joasă, cauciucul își pierde elasticitatea, transformîndu-se într-un solid amorf și dur. Dacă acest solid (ce nu prezintă spectru de raze X) este încălzit încet, se observă, la o anumită temperatură, o variație bruscă a proprietăților fizice. Astfel, dacă se trasează curbele variației cu temperatura ale unor proprietăți ca densitatea sau căldura specifică, se observă la o anumită temperatură o discontinuitate bruscă în alura curbei. Se vorbește de o „temperatură de tranziție de ordinul II". Fenomenul se aseamănă mult cu topirea. Deasupra temperaturii de tranziție de ordinul II, entropia cauciucului este sensibil mai mare decît sub această temperatură, ca și cum s-ar absorbi o căldură latentă. Temperatura de tranziție de ordinul II marchează trecerea de la starea solidă amorfă la starea elastică.

Temperatura de tranziție de ordinul II coincide aproximativ cu o altă constantă importantă a cauciucului, *punctul de sfărîmare* (brittle point). Sub această temperatură, cauciucul devine casant și se fărîmițează la aplicarea bruscă a unei forțe. Punctul de sfărîmare prezintă importanță practică, fiindcă indică temperatura cea mai joasă la care mai poate fi utilizat materialul respectiv.

4. *Elasticitatea cauciucului.* Cauciucul (la temperaturi superioare punctului de tranziție de ordinul II sau a punctului de topire roentgenografic) are proprietatea de a suferi alungiri mari (700—800%) sub acțiunea unor forțe relativ slabe, revenind la dimensiunile originare cînd încetează aplicarea forței. Această proprietate, împreună cu marea sa rezistență la rupere (pînă la 300 kg/cm² după vulcanizare) face din cauciuc un material unic, de neînlocuit în numeroasele sale aplicații tehnice.

Elasticitatea cauciucului este diferită, prin natura fenomenului molecular respectiv, de elasticitatea altor materiale, de ex. a metalelor. Cauciucul se încălzește la alungire (R. Gough, 1805), transformînd în căldură lucrul mecanic consumat pentru alungire. De aici rezultă că revenirea cauciucului alungit la forma originară este un fenomen datorit agitației termice a moleculelor sale, comparabil cu tendința unui gaz comprimat de a se dilata (R. Joule, 1859).

Pe baza structurii macromoleculare filiforme a cauciucului, fenomenul se explică astfel (după K. H. Meyer; W. Kuhn, E. Wöhlisch; W. B. Wiegand). Macromoleculele cauciucului nu sînt rigide (ca de ex. ale celulozei), ci pot adopta, grație rotației libere în jurul legăturilor simple C—C, toate formele posibile, de la cea liniară pînă la forme de spirale sau ghemuri (v. fig. 53). În stare elastică, nealungită, macromoleculele adoptă o conformație mult încolăcită, neregulată, termodinamic mai stabilă. În starea aceasta, macromoleculele cauciucului sînt animate de mișcări termice de un tip special: fără a-și schimba locul unele în raport cu altele, anumite porțiuni sau „segmente" ale lor efectuează mișcări termice grație rotației libere în jurul anumitor legături C—C ale lor.

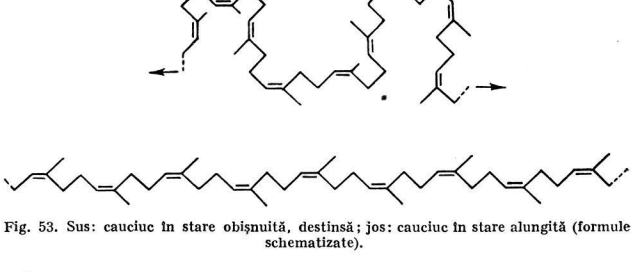


Fig. 53. Sus: cauciuc în stare obișnuită, destinsă; jos: cauciuc în stare alungită (formule schematizate).

În starea elastică nealungită, macromoleculele adoptă acea conformație în care libertatea mișcărilor termice ale segmentelor este maximă. La alungire, conformația macromoleculelor se modifică, tinzînd mai mult sau mai puțin spre forma liniară (ceea ce determină apariția spectrului de raze X, la cauciucul alungit); prin aceasta, macromoleculele adoptă o stare mai ordonată, de probabilitate termodinamică mai mică. Modificarea aceasta este însoțită de o scădere a entropiei, fără ca energia internă a sistemului să varieze. Descreșterii entropiei îi corespunde o degajare de căldură (în condiții izoterme), așa cum se constată experimental. În cauciucul alungit, mișcările termice ale segmentelor sînt împiedicate, parțial sau total, mai mult într-o direcție decît în celelalte. De aceea se naște în această direcție o forță de revenire, corespunzînd tendinței macromoleculelor de a relua conformația termodinamic cea mai stabilă, cu cea mai mare libertate de mișcare termică a segmentelor. Întocmai ca presiunea unui gaz, forța elastică a cauciucului este proporțională cu temperatura absolută (în anumite limite de alungire).

Fenomenul elasticității unei spirale metalice se prezintă cu totul altfel: travaliul consumat pentru alungire rămîne înmagazinat ca energie potențială, în atomii deplasați de la pozițiile lor de echilibru din rețea; se mărește deci energia internă a materialului, iar entropia nu variază; nu se produce nici o degajare sau absorbție de căldură.

La temperaturi mai scăzute decît temperatura de tranziție, mișcarea segmentelor încetează; cauciucul devine amorf solid. La temperaturi mai ridicate devine posibilă o alunecare a macromoleculelor, una în raport cu alta; materialul devine plastic, adică se comportă ca un lichid cu viscozitate foarte mare. Între starea elastică și starea plastică nu există o limită riguroasă, comparabilă cu tranziția de ordinul II. Trecerea între cele două stări este continuă; deformarea plastică depinde de forțele exterioare aplicate. Prin vulcanizare se creează legături rare între macromolecule (v. mai departe); prin aceasta macromoleculele nu își mai pot schimba pozițiile reciproce (plasticitatea este suprimată), dar segmentele lor își păstrează întreaga lor mobilitate (elasticitatea nu este modificată).

5. *Alți elastomeri.* Elasticitate de tipul cauciucului a fost observată și la alte substanțe compuse din macromolecule filiforme, de ex. la unele substanțe anorganice:

sulful elastic: —S—S—S—S—S—

seleniul elastic: —Se—Se—Se—Se—Se—

poli-(clor-fosfor-nitril): $—PCl_2=N—PCl_2=N—PCl_2=N—$

și la numeroase substanțe organice ca: poliizobutena, polistirenul, policlorura de vinil, alcoolul polivinilic, tiocolul (vol. I) și diferite fibre elastice animale, de ex. vina de bou (tendonul de la ceafa boului, compus din colagen) la temperatură mai ridicată, lîna îmbibată cu apă, fibrele de miosină din mușchi în stare destinsă etc.

Cauciucul este un material unic prin intervalul larg de temperatură în care poate exista în starea elastică și prin aceea că acest interval de temperatură include temperatura ambiantă obișnuită și temperaturi joase (pînă la circa —70°). Apoi tendința de cristalizare a cauciucului este relativ redusă, după cum s-a arătat mai sus. Gutaperca, de exemplu, este cristalizată (solidă, opacă și dură) pînă la +50°. Puțin peste această temperatură, gutaperca devine transparentă și elastică, dar totodată devine și plastică, așa că proprietățile elastice nu se manifestă decît într-un domeniu foarte îngust de temperatură și de aceea sînt greu de observat. Un fenomen similar a fost observat și la polietenă, care prezintă o temperatură de tranziție de ordinul II de 115° (la polietena ramificată, de presiune înaltă) sau de 126—133° (la polietena liniară, de presiune joasă).

6. *Solubilitatea cauciucului.* Cauciucul este solubil în hidrocarburi (benzen, benzină, terebentină) și în compuși halogenați (cloroform), nu însă în dizolvanți polari (alcool, acetonă). Alcoolul precipită cauciucul din soluțiile sale. Înainte de dizolvare, cauciucul se îmbibă mult. Soluțiile diluate de cauciuc au o viscozitate foarte mare, care este, precum s-a mai spus, aproximativ proporțională cu gradul de polimerizare.

Solubilitatea cauciucului depinde mult de tratamentul la care a fost supus anterior, așa că nu se poate vorbi de o solubilitate exact definită, ca la cristaloizi. Cauciucul natural din hevea se dizolvă numai parțial în eter. Partea solubilă (65—75%) se numește *sol-cauciuc*, cea insolubilă *gel-cauciuc*. Insolubilitatea gel-cauciucului se atribuie de obicei gradului de polimerizare mai mare al acestei fracțiuni sau legăturilor transversale despre care s-a vorbit mai sus.

Această explicație nu este pe deplin mulțumitoare; este probabil că insolubilitatea cauciucului este datorită, cel puțin în parte, acțiunii oxigenului. Prin autoxidarea incipientă a cauciucului se formează grupe CHOH. Numărul acestor grupe este prea mic pentru a putea fi recunoscut pe cale analitică; două asemenea grupe, din macromolecule vecine, se pot uni între ele prin legături de hidrogen, dînd astfel naștere unor agregate uriașe, tridimensionale, insolubile. Este un fapt cunoscut de mult în industrie, că gel-cauciucul, îmbibat cu benzen, devine solubil dacă se adaugă mici cantități de alcool butilic, de amoniac sau de amine alifatice. Aceste substanțe formează cu grupele OH legături de hidrogen și le solvatează, desfăcînd legăturile de hidrogen dintre macromolecule. Benzenul singur nu solvatează grupele OH.

Oxigenul poate produce și o legare covalentă a macromoleculelor cauciucului, asemănătoare vulcanizării. Un gel-cauciuc cu asemenea legături nu mai poate fi solubilizat, firește, prin simpla acțiune a dizolvanților.

Metoda obișnuită prin care se aduce cauciucul brut într-o formă ușor solubilă este prelucrarea între doi cilindri de oțel, uneori încălziți, care se rotesc în sens contrar (malaxare pe așanumite valțuri de amestec). Se produce o micșorare, uneori considerabilă, a gradului de polimerizare, ceea ce se recunoaște prin creșterea plasticității, a solubilității, și prin scăderea viscozității soluțiilor. Dacă malaxarea este împinsă prea departe, cauciucul trece într-o formă lipi-

cioasă hemicoloidă, complet solubilă în eter, avînd un grad de polimerizare mic, ce nu mai poate servi pentru scopuri tehnice. Scăderea gradului de polimerizare prin malaxare este în parte un efect mecanic, în mai mare parte însă un efect chimic, datorit ruperii oxidative a macromoleculelor; în atmosferă de azot, plastifierea prin malaxare se produce mult mai încet decît în prezența oxigenului.

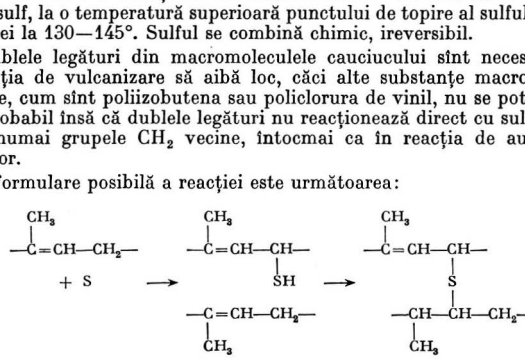
7. *Autoxidarea (îmbătrînirea) cauciucului.* Expus mai multă vreme la aer, cauciucul se autoxidează, transformîndu-se într-o masă lipicioasă sau sfărîmicioasă cu rezistență mecanică și elasticitate mică; după un timp mai lung se licheface cu totul. Totodată solubilitatea crește mult, chiar în dizolvanți polari (acetonă, alcool). Cauciucul vulcanizat fără adaosuri speciale suferă la conservare o degradare similară. Fenomenul este accelerat de căldură și mai ales de lumină, precum și de unii catalizatori (de ex. cuprul).

Autoxidarea cauciucului decurge prin reacții înlănțuite, întocmai ca aceea a olefinelor simple. Se observă o perioadă de inducție, de obicei foarte lungă (mai mulți ani) la cauciucul brut natural, dar mult mai scurtă la cauciucul purificat prin tratare cu dizolvanți, care îndepărtează unii inhibitori naturali (despre antioxidanții folosiți în tehnică v. mai departe). Produsul primar de reacție este un peroxid, care se poate recunoaște cu iodură de potasiu. Este probabil că se atacă grupele CH_2, activate prin vecinătatea cu dubla legătură. Se formează întîi o grupă >CHOOH. care trece apoi în >CHOH și >CO; totodată au loc ruperi considerabile ale macromoleculelor, ceea ce explică scăderea gradului de polimerizare și modificarea observată a proprietăților fizice.

Vulcanizarea cauciucului. Dintre toate transformările chimice ale cauciucului, cea mai importantă din punct de vedere tehnic este reacția cu sulf, numită *vulcanizare.* Reacția se realizează încălzind un amestec intim de cauciuc și sulf, la o temperatură superioară punctului de topire al sulfului (115,5°), de obicei la 130—145°. Sulful se combină chimic, ireversibil.

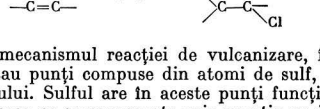
Dublele legături din macromoleculele cauciucului sînt necesare pentru ca reacția de vulcanizare să aibă loc, căci alte substanțe macromoleculare saturate, cum sînt poliizobutena sau policlorura de vinil, nu se pot vulcaniza. Este probabil însă că dublele legături nu reacționează direct cu sulful, ci activează numai grupele CH_2 vecine, întocmai ca în reacția de autoxidare a olefinelor.

O formulare posibilă a reacției este următoarea:



În afară de acest procedeu obișnuit, de *vulcanizare la cald*, se folosește mai rar și un altul, *vulcanizarea la rece*, constînd în tratarea cauciucului cu vapori de protoclorură de sulf sau cu o soluție a acestei substanțe în dizol-

vanți organici. Reacția constă, probabil, într-o adiție la dubla legătură, analoagă reacției similare a olefinelor simple (vol. I):



Oricare ar fi mecanismul reacției de vulcanizare, în această reacție se stabilesc legături sau punți compuse din atomi de sulf, între macromolecule vecine ale cauciucului. Sulful are în aceste punți funcțiunea chimică a unui tioeter, C—S—C, ceea ce se recunoaște prin reacția cu iodură de metil, care duce la săruri de sulfoniu (vol. I) (K. H. Meyer).

Cauciucul vulcanizat elastic, obișnuit, obținut cu cantități mici de sulf, se deosebește de cauciucul nevulcanizat, prin unele proprietăți esențiale: plasticitatea este practic suprimată sau mult redusă și limitele de temperatură ale elasticității sînt lărgite. Cauciucul vulcanizat nu se înmoaie la cald, iar la rece își păstrează elasticitatea la temperaturi mai joase decît cauciucul brut. În sfîrșit, rezistența la rupere este mult mărită, solubilitatea este suprimată, iar capacitatea de imbibiție este micșorată.

Dacă se vulcanizează cauciucul cu cantități mari de sulf (25—40%), se obține un produs dur, cu mare rezistență mecanică și care nu se poate alungi, *ebonita*.

Prin vulcanizare catenele filiforme ale cauciucului brut sînt unite între ele din loc în loc, în mod neregulat, prin legături covalente rare, formînd o rețea tridimensională de molecule uriașe. Din cauza aceasta, macromoleculele nu își pot schimba locul una față de alta; plasticitatea dispare deci, și rezistența la rupere se mărește. Legăturile prin atomi de sulf sînt însă atît de rare, încît mișcările termice ale segmentelor de macromolecule (v. mai sus) și trecerea din forma încrețită în forma alungită, la alungire, nu sînt stînjenite. De aceea elasticitatea se păstrează. Scăderea imbibiției se explică prin legăturile transversale dintre macromolecule, care împiedică pătrunderea moleculelor de dizolvant.

Ebonita pierde complet elasticitatea de tipul cauciucului și capacitatea de imbibiție cu dizolvanți; numărul mare de legături de sulf dintre macromolecule transformă substanța într-o construcție tridimensională rigidă, comparabilă bachelitei, în care moleculele nu au nici o mobilitate.

Ne putem face o imagine despre numărul legăturilor de sulf în cauciucul vulcanizat din următorul calcul simplu. Un cauciuc vulcanizat cu 32% S legat chimic ar corespunde formulei $(C_8H_8S)_n$. Această compoziție se întîlnește la ebonitele tehnice, care conțin circa un atom de sulf la fiecare rest de izopren. Un cauciuc vulcanizat elastic, cu 1% S legat chimic, conține deci o punte de sulf la circa 30 de resturi de izopren.

Despre tehnologia cauciucului. Cauciucul a fost introdus în Europa în 1736, de Charles-Marie de la Condamine, care a împămîntenit și numele indigen sud-american (cahușu = arbore plîngător). Aplicațiile tehnice mai întinse ale cauciucului au devenit posibile abia după descoperirea vulcanizării (Goodyear, 1839, în America și, independent, Hancock, 1843, în Anglia). Astăzi cauciucul a devenit un material indispensabil pentru cele mai variate ramuri ale tehnicii și ale vieții de toate zilele, dar mai ales pentru industria automobilelor care consumă cea mai mare parte din producție.

Se cer obiectelor fabricate din cauciuc proprietăţi foarte deosebite, după scopurile cărora sînt destinate. Proprietăţile dorite se realizează prin adăugare de diverse substanţe înainte de vulcanizare. Acestea pot influenţa, într-o foarte mare măsură, calităţile produsului fabricat. Substanţele adăugate se înglobează în cauciucul plastifiat împreună cu agenţii de vulcanizare, iar masa obţinută se supune vulcanizării.

a. Plastifianţi. După cum s-a mai spus, cauciucul brut este supus în timpul fabricaţiei unei malaxări mecanice între doi cilindri rotindu-se în sens contrar, avînd scopul de a-l plastifia şi de a-i îngloba substanţe străine. Operaţia aceasta este mult favorizată de unele substanţe cum sînt: acizii graşi superiori (acid stearic), unele ceruri (lanolină), hidrocarburi solide superioare (parafină, cerezină) şi asfaltul.

b. Materiale de umplutură. Termenul de materiale de umplutură datează dintr-o epocă în care acţiunea acestor adaosuri nu era bine cunoscută şi principalul lor scop era ieftinirea produsului. Astăzi se ştie că materialele de umplutură determină anumite proprietăţi precise ale produsului vulcanizat. Se deosebesc trei grupe de materiale de umplutură.

Materialele de umplutură minerale, utilizate în număr mare, conferă produsului o oarecare duritate şi micşorează alungirea. Principalele sînt: oxidul de zinc, oxidul de magneziu, carbonatul de calciu, sulfatul şi carbonatul de bariu, oxidul, carbonatul şi cromatul de plumb, sulfura de stibiu, oxizii ferului şi ai cromului, diverşi silicaţi (caolin, argilă, talc, azbest) etc.

Negrul de fum este principalul material de umplutură la fabricarea anvelopelor şi camerelor de automobil (30—60 părţi la 100 părţi de cauciuc), deoarece îmbunătăţeşte mult calităţile mecanice ale cauciucului. Negrul de fum necesar trebuie să aibă particule foarte mici şi se obţine prin arderea metanului, a acetilenei sau a unor fracţiuni de petrol, cu aer în cantitate insuficientă.

Se numeşte *factis* un produs obţinut prin încălzirea uleiurilor vegetale (rapiţă, in) cu sulf (factis brun), sau prin tratarea acestor uleiuri, la rece, cu clorură de sulf (factis alb). Reacţia care are loc se aseamănă cu vulcanizarea. Întrebuinţarea factisului (în scop de ieftinire) a scăzut astăzi mult. În schimb se utilizează pe scară mare *cauciucul regenerat,* obţinut din pneuri uzate, prin încălzire sub presiune cu o soluţie de hidroxid de sodiu (pentru îndepărtarea pînzei) sau cu dizolvanţi, iar apoi prin malaxare îndelungată pe valţuri. Prin acest tratament se rup catenele cauciucului vulcanizat, obţinîndu-se un produs mai mult sau mai puţin plastic, care se poate vulcaniza din nou mai ales amestecat cu cauciuc brut.

c. Coloranţi. Cauciucul vulcanizat moale are o culoare galbenă pînă la brună; ebonita este neagră. Materialele de umplutură minerale servesc adesea şi la colorarea produsului vulcanizat. Culoarea albă se obţine cu oxid de zinc, sulfat de bariu etc.; culoarea roşie, cu sulfură de stibiu şi cu oxizii de fer; culoarea galbenă, cu cromat de plumb sau cu sulfură de cadmiu, iar cea albastră cu ultramarin. Se utilizează mult, în timpul din urmă, şi coloranţi organici.

d. Agentul de vulcanizare. Procedeul obişnuit de vulcanizare, descris mai sus, constă în înglobarea intimă a sulfului şi a celorlalte adaosuri în cauciuc şi încălzirea masei în forme sub presiune. Procedeul vulcanizării la rece nu se poate aplica decît la plăci subţiri de cauciuc şi dă produse de calitate mai puţin bună decît vulcanizarea la cald.

e. Acceleratori de vulcanizare. Unele substanţe adăugate în mici cantităţi (0,3—1%), în cauciucul supus vulcanizării, micşorează considerabil durata operaţiei. Acesta nu este însă singurul lor avantaj, căci acceleratorii permit să se coboare temperatura de vulcanizare şi să se lucreze cu cantităţi de sulf mai mici decît în vechile procedee (1—3%, în loc de 5—8%). În prezenţa acceleratorilor de vulcanizare reacţionează tot sulful adăugat şi nu rămîne sulf necombinat care poate da naştere la fenomene supărătoare de postvulcanizare, cum se întîmplă în absenţa acceleratorilor. Prin această metodă de vulcanizare se obţine un produs vulcanizat de calitate mult superioară (rezistenţă la tracţiune 200—300 kg/cm^2, în loc de maximum 100 kg/cm^2 la cauciucul obţinut prin vechiul procedeu). Produsul este şi mai durabil.

Printre acceleratorii de vulcanizare, întrebuințați mai mult, vom menționa: *difenilguanidina, mercapto-benzotiazolul* (v. acolo) și *disulfura de tetrametiltiuram* (vol. I).

f. Inhibitori de îmbătrînire. Antioxidanți. După cum s-a arătat mai sus, cauciucul se autoxidează ușor, suferind o pierdere mare a elasticității și a rezistenței mecanice. Fenomenul acesta, cunoscut sub numele de îmbătrînire, poate fi în mare măsură eliminat prin adăugare de antioxidanți (vol. I), în mici cantități. Se utilizează fenoli și amine, în special fenil-β-naftilamina și aldol-α-naftilamina.

Cauciucuri sintetice

Istorie. Sinteza cauciucului natural a preocupat pe mulți chimiști în cursul secolului trecut. Nevoile din ce în ce mai mari de cauciuc au stimulat, între cele două războaie mondiale, cercetări științifice și industriale, care au culminat în producția pe scară mare a unor compuși macromoleculari, cu proprietăți destul de asemănătoare cu ale cauciucului natural, spre a putea înlocui acest material în cele mai multe din utilizările sale, în special în fabricarea de anvelope de automobil.

Se știe de mult că izoprenul se polimerizează spontan (în prezența aerului), dînd o masă solidă ce se aseamănă într-o oarecare măsură cu cauciucul natural, dar prezintă o rezistență mecanică mult mai mică decît acesta (din cauza gradului de polimerizare prea mic) (Williams, 1860; Tilden, 1892). Procedeul polimerizării izoprenului cu sodiu metalic, care s-a bucurat mai tîrziu de o intensă aplicație tehnică, a fost descoperit de Mattews și Strange, în Anglia (1910).

Lipsa unei sinteze simple a izoprenului a condus încă de timpuriu la încercări pentru polimerizarea altor diene. În 1900, Kondakov, în Rusia, a observat că 2,3-dimetil-butadiena, obținută din pinacol, se polimerizează spontan deosebit de ușor, dînd produsul cel mai asemănător cu cauciucul natural, cunoscut la acea vreme. Polimerizarea butadienei, ce avea să fie aplicată mai tîrziu pe scară largă, a fost descoperită de S. V. Lebedev, în 1910.

Pentru prima oară a fost fabricat un cauciuc sintetic la scară industrială, prin procedeul Kondakov, în Germania, în cursul primului război mondial. Calitatea acestui produs lăsa mult de dorit. În U.R.S.S., cercetările sistematice reluate de Lebedev și de elevii săi în 1926 au condus la o producție pe scară mare (1932) a unui polimer al butadienei prin procedeul cu sodiu. Produsul a fost numit cauciuc SK.

În 1926—1928 a fost inițiată în Germania fabricarea unor polimeri ai butadienei, cu sodiu, cunoscuți sub numele de *Buna* (de la *Bu*tadien-*Na*trium). Diferitele calități comerciale însemnate cu cifre, Buna 32, Buna 85 și Buna 115, se deosebeau prin gradul lor de polimerizare. Cercetări pe scară largă, începute la aceeași epocă în Germania, au introdus în practica industrială două inovații: polimerizarea în emulsie și copolimerizarea.

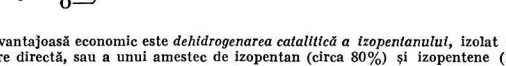
Copolimerul butadienei cu stirenul, numit *Buna S*, s-a dovedit un material utilizabil pentru fabricarea de anvelope (1933). Un produs de tip asemănător s-a fabricat, în timpul războiului, în S.U.A., sub numele GR-S, în U.R.S.S. sub numele de cauciuc SK-S. Copolimerul butadienei cu nitrilul acrilic a fost fabricat, pentru unele utilizări speciale, sub numele de *Buna N* (1934).

Neoprenul sau *sovprenul* a fost introdus în 1932 (S.U.A., respectiv U.R.S.S.), iar *cauciucul butil* (S.U.A.) în 1940.

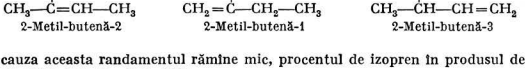
Materii prime. Orice fabricație de cauciuc sintetic comportă două etape: obținerea monomerului (eventual și comonomerului) și polimerizarea.

Butadiena, cel mai important dintre monomerii folosiți în prezent în industria cauciucului sintetic, se obține industrial numai prin dehidrogenarea fracțiunii de butan-butene din gazele de rafinărie.

Izoprenul este relativ greu accesibil pe scară mare. Unul din procedeele propuse pornește de la izobutenă și formaldehidă, care dau prin condensare, în prezență de acizi, un 4,4-dimetil-1,3-dioxan (vol. I). Prin descompunerea termică a acestuia, la 400°, sau catalitic, în prezență de acid fosforic și aburi, la 220°, se obține izopren:

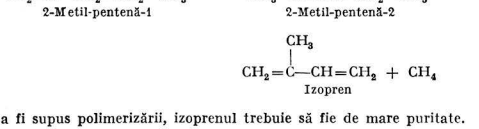


Mai avantajoasă economic este *dehidrogenarea catalitică a izopentanului*, izolat din petrol prin distilare directă, sau a unui amestec de izopentan (circa 80%) și izopentene (17%), așa cum se obține din benzina de cracare. La dehidrogenarea izopentanului, cu catalizatori speciali, se obțin următoarele trei izopentene, dintre care numai prima trece prin dehidrogenare ulterioară în izopren:



Din cauza aceasta randamentul rămîne mic, procentul de izopren în produsul de dehidrogenare final netrecînd de circa 45%.

Un alt procedeu pornește de la *propenă*, care dă prin dimerizare în prezență de acizi sau cu catalizatori Ziegler un amestec de *dimeri*, în care predomină 2-metil-pentena-1. Cum pentru prelucrarea ulterioară este utilizabilă numai 2-metil-pentena-2, este necesar ca dimerul propenei să fie întîi izomerizat. Din cauza aceasta, deși piroliza finală decurge cu randament bun, produsul de reacție conține numai circa 50% izopren:



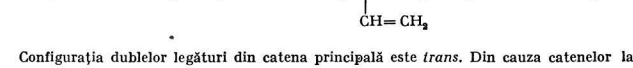
Pentru a fi supus polimerizării, izoprenul trebuie să fie de mare puritate.

Alte materii prime utilizate în diferite procedee, cum sînt stirenul, acrilonitrilul sau cloroprenul au fost descrise în vol. I. După cum se vede, principalele materii prime pentru fabricarea cauciucului sintetic sînt de origine petrochimică.

În prezent, producția de cauciuc sintetic tinde să depășească pe cea de cauciuc natural.

Tipurile principale de cauciucuri sintetice. 1. *Cauciucul butadien-stirenic.* Copolimerii butadienă-stiren, de tipul celor fabricați în cursul celui de-al doilea război mondial, conțin cele două componente în proporție de circa 70:30. Polimerizarea se efectuează în emulsie. Drept mediu de reacție servește apă deionizată, drept emulgator un alchil-aril-sulfonat (de ex. dibutil-naftalina sulfonată, numită nekal BX), iar drept inițiator persulfat de potasiu. Soluția mai conține un săpun (linolat de potasiu) și drept „modificator" (vol. I) un mercaptan (de ex. dodecilmercaptan la GR-S). În acest procedeu polimerizarea se efectuează la 50° și se întrerupe, prin adăugarea unui antioxidant, în momentul cînd aproximativ 60—70% din monomeri sînt transformați. Latexul rezultat este apoi supus unei distilări pentru recuperarea butadienei și stirenului nereacționați. Împingerea polimerizării pînă la capăt duce la un cauciuc cu ramificații și legături transversale prea numeroase între macromolecule. Precipitarea latexului se face cu o soluție saturată de NaCl.

În marea lor majoritate, macromoleculele astfel obținute sînt polimeri 1,4 ai butadienei, dar din loc în loc apar și catene laterale vinilice, ca rezultat al unei polimerizări 1,2:



Configurația dublelor legături din catena principală este *trans*. Din cauza catenelor laterale nesaturate (care pot fi punctul de plecare a unor noi polimerizări), materialul este ramificat și reticulat (macromoleculele sînt unite între ele prin catene hidrocarbonate scurte), așa cum s-a mai spus. Din cauza aceasta, cauciucurile butadien-stirenice sînt greu de malaxat direct pe valț și trebuie supuse, înainte de vulcanizare, fie unei depolimerizări oxidative prin încălzire la 130° (la Buna S), fie unei încorporări de ulei mineral greu, încă în starea de latex.

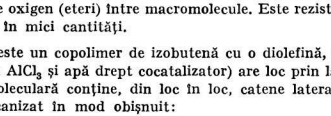
Un mare progres reprezintă polimerizarea cu inițiatori redox (apă oxigenată și săruri feroase; vol. I), așa-numitul *procedeu rece* de polimerizare, introdus în practică după război. Acest procedeu permite să se lucreze la 5° și se obține un material mai puțin ramificat, care poate fi prelucrat pe mașinile obișnuite ale fabricilor de cauciuc natural.

Cauciucul butadien-stirenic se utilizează pentru anvelope, de obicei, în amestec cu cauciuc natural (și cu ingredientele obișnuite, în special cu negru de fum). Se fabrică și un copolimer butadienă-metilstiren. Cauciucurile butadien-stirenice se vulcanizează cu sulf, dar este necesar să se folosească acceleratori.

2. *Cauciucul nitril* este un copolimer butadienă-acrilonitril care se obține prin polimerizare la cald sau la rece, în mod asemănător cu cauciucurile butadien-stirenice. Este mai rezistent la solicitări mecanice, căldură și îmbibare cu ulei, nu însă la oxidare cu ozon.

3. *Neoprenul* sau *sovprenul* (descoperit pe la 1930) este un polimer-1,4 al cloroprenului, dar macromoleculele au și catene laterale nesaturate, asemănătoare celor din cauciucurile butadienă-stiren sau butadienă-acrilonitril. Polimerizarea se efectuează cu inițiatori radicalici, iar vulcanizarea se face cu oxizi metalici (de ex. cu ZnO sau MgO), care reacționează cu atomii de clor, formînd punți de oxigen (eteri) între macromolecule. Este rezistent la ozon, dar are tendința de a degaja HCl, în mici cantități.

4. *Cauciucul butil* este un copolimer de izobutenă cu o diolefină, de obicei izopren (1,5—4,5%). Polimerizarea (cu $AlCl_3$ și apă drept cocatalizator) are loc prin lanțuri cationice, la circa —100°. Catena macromoleculară conține, din loc în loc, catene laterale vinilice, grație cărora materialul poate fi vulcanizat în mod obișnuit:



Cauciucul butil este practic impermeabil la aer și se pretează de aceea bine pentru fabricarea de camere de automobil.

5. *cis-Polibutadiena* și *cis-poliizoprenul* se obțin prin polimerizare cu catalizatori de tip Ziegler-Natta (vol. I), uneori și cu litiu metalic sau cu butil-litiu. În *cis*-poliizopren, peste 90% din dublele legături ale catenei macromoleculare principale au configurație *cis*, iar restul au configurație *trans* sau sînt conținute în catene laterale. Materialul acesta are proprietăți aproape identice cu ale cauciucului natural. Fabricația acestui produs, începută pe la 1957, este pe cale de a se extinde.

6. *Polietenă clorosulfonată.* Prin clorosulfonarea polietenei cu clor și bioxid de sulf (vol. I) se obține un elastomer, conținînd circa 2% sulf și 30% clor (hypalon). Vulcanizarea se face cu oxid de plumb, care reacționează cu grupele SO_2Cl sau SO_3H, provenite din hidroliza celor dintîi, dînd legături $SO_3—Pb—O_3S$ între macromolecule. Materialul prezintă o bună rezistență la oxigen, ozon, uleiuri și dizolvanți.

7. *Copolimeri etenă-propenă-dienă.* Prin copolimerizarea etenei, cu propenă și o cantitate mică dintr-o dienă cu duble legături neconjugate, ca de ex. ciclooctadiena-1,5 sau diciclopentadiena, în prezența de catalizatori Ziegler-Natta, se obține un copolimer (EPT), care întocmai ca și cauciucul butil conține duble legături în catene (sau mai exact în cicluri) laterale. Acestea permit o vulcanizare obișnuită, cu sulf și acceleratori de vulcanizare. Acest material descoperit recent, deosebit de ieftin, este în curs de experimentare pe scară mare.

8. *Cauciucul de polisulfură,* obținut din compuși diclorurați, ca 1,2-dicloretanul și polisulfură de sodiu, numit și tiocol sau tioplast (vol. I), este un material vulcanizabil cu oxizi metalici. Acest material este ieftin, prezintă bune calități de elastomer, este rezistent la solicitări mecanice și față de dizolvanți și aderă bine pe metale. Un inconvenient este mirosul său neplăcut. Tiocolul este utilizat și drept combustibil pentru rachete.

9. Au bune proprietăți de elastomeri, dar nu au reușit să ajungă la fabricații mai importante din cauza prețului lor ridicat, și alte materiale ca: unii *polimeri acrilici, cauciucurile poliuretanice* (rezultate din condensarea unui glicol cu un diizocianat; vol. I), *cauciucul de silicon, cauciucurile fluorurate* și altele. Unele din ele sînt utilizate, în mici cantități, pentru scopuri tehnice speciale.

B. ALCALOIZI

Istoric și definiție. Încă din timpurile cele mai vechi, oamenii au cunoscut acțiunea fiziologică puternică, toxică sau curativă, a anumitor plante sau extracte de plante. Astfel opiul, un material rășinos obținut din fructele macului, era folosit în Orient încă din antichitate, ca somnifer. Acțiunea antimalarică a cojii de cincona și efectul stimulant al frunzelor de coca erau cunoscute, înainte de cucerirea spaniolă, poporului Inca, ce locuia în regiunea tropicală muntoasă a Americii de Sud. Vechea medicină chineză folosea numeroase plante, printre care se număra și efedra. Toate popoarele cunosc acțiunea otrăvitoare puternică a mătrăgunii, a măselariței și a cucutei.

Izolarea principiilor active din plante a constituit o preocupare a științei chimice încă de la începuturile ei. Primul succes în această direcție este semnalat în secolul al XVII-lea, cînd Dan Ludovici și Robert Boyle au izolat alcaloidul principal din opiu, magisterium opii, în stare impură. Baumé, în secolul următor, a studiat de asemenea această substanță. Începutul chimiei alcaloizilor se situează în momentul cînd alcaloidul din opiu a fost obținut în stare cristalizată (Derosne, 1804; Sertürner, 1806). În 1817, Sertürner a perfecționat metoda de izolare a acestui alcaloid, pe care l-a numit *morfină,* făcînd totodată observația importantă că el formează săruri cu acizii și este deci *bazic.*

O dată cunoscută metoda de izolare din plante, a urmat o perioadă în care au fost descoperiți în succesiune rapidă numeroși alcaloizi. Remarcabile sînt lucrările de pionier ale lui Pelletier, în colaborare cu Caventou și alți elevi ai săi. Aceștia au izolat stricnina și veratrina (1818), brucina (1819),

chinina, cinconina și colchicina (1820), narceina (1832) și tebaina (1835). Descoperirea de noi alcaloizi în plante se continuă de atunci fără întrerupere pînă în zilele noastre.

Numele de *alcaloizi* (Meissner, 1818) oglindește interesul deosebit atribuit de primii cercetători *caracterului bazic* al acestor substanțe de origine vegetală, producerea de compuși azotați fiind considerată pe vremea aceea ca un privilegiu al organismului animal. Singurul compus azotat bazic cunoscut la începutul secolului al XIX-lea era amoniacul; aminele simple au fost descoperite mai tîrziu (anilina în 1826, iar aminele alifatice abia în 1850). Se înțelege astfel pentru ce alcaloizii au fost considerați multă vreme ca reprezentanții unei categorii noi de compuși organici.

Pe măsură ce s-a intensificat cercetarea produșilor vegetali, s-au descoperit în plante și alți compuși bazici, aparținînd celor mai variate clase de compuși organici. În cursul timpului au fost identificate în plante: amine simple ca metilamina și trimetilamina, amino-alcooli, lecitine, amino-acizi bazici, betaine, metil-purine (de ex. cafeina) etc. Multe substanțe de origine animală sînt înrudite chimic-structural cu bazele vegetale. Vom aminti adrenalina cu structură asemănătoare cu a efedrinei și aminele biogene ce iau naștere din proteine, sub acțiunea bacteriilor de putrezire și se găsesc și în vegetale.

Noțiunea istorică de alcaloid face parte dintre acele concepte nechimice, care datează dintr-o epocă anterioară teoriei structurii și care, întocmai ca noțiunile de tanin și vitamină, nu pot fi puse de acord cu o clasificare logică a substanțelor organice, bazată pe teoria structurii. Menținerea noțiunii de alcaloid este totuși utilă din punct de vedere practic, avînd în vedere numărul mare de compuși azotați ce se găsesc în plante. În cartea de față vom cuprinde sub denumirea de alcaloizi, numai *compuși azotați de origine vegetală cu structură heterociclică*, celelalte baze vegetale fiind tratate împreună cu analogii lor structurali. Clasificarea acestor compuși se va face, pe cît posibil, ținînd seama de structura inelelor heterociclice din moleculele lor.

Cercetarea chimică a alcaloizilor a constituit în ultimii 150 de ani și constituie încă o preocupare permanentă și vie a chimiștilor organicieni. Întocmai ca în clasa terpenoidelor și a steroidelor, studiul alcaloizilor, pe lîngă marele interes pe care îl prezintă în sine, a condus și la descoperirea sau dezvoltarea multor reacții chimice de interes general. Mulți alcaloizi au structuri complicate a căror deslușire a constituit un prilej unic pentru experimentarea metodelor chimice și fizico-chimice celor mai avansate. Progresul în această direcție se poate aprecia considerînd dezvoltarea metodelor de lucru ce s-a produs de la primele sinteze de alcaloizi (coniina, 1886; nicotina, 1904), pînă la sintezele moderne ale chininei, morfinei, reserpinei și stricninei, care se numără printre cele mai complicate și delicate lucrări de sinteză efectuate pînă astăzi. Pe de altă parte, cercetările din domeniul alcaloizilor au inspirat un număr mare de sinteze de compuși cu structuri mai mult sau mai puțin asemănătoare cu ale alcaloizilor; printre aceștia se numără medicamente de valoare terapeutică mare.

Răspîndire și biogeneză. Plantele producătoare de alcaloizi sînt mult răspîndite. Cele mai multe fac parte dintre dicotiledonate, mai rar dintre monocotiledonate și criptogame.

Au fost izolați sau identificați în plante, pînă în prezent, peste o mie alcaloizi (din circa 100 familii botanice) și se apreciază că numai 2% din toate speciile de plante cunoscute au fost cercetate în ceea ce privește conținutul lor în alcaloizi.

Un anumit alcaloid nu apare, de obicei, decît într-o singură plantă sau în puține specii aparținînd aceluiași gen botanic. Numai cîțiva alcaloizi cu structură simplă se găsesc în plante aparținînd unor specii mult diferite.

O plantă conține rareori un singur alcaloid; de obicei se întîlnesc în aceeași plantă mai mulți alcaloizi cu structură asemănătoare. Astfel, chinina și cinconina sînt însoțite, în coaja de chinină, de vreo alți douăzeci de alcaloizi deosebindu-se numai puțin între ei ca structură. Asemenea familii de alcaloizi apar și în frunzele de coca, în tutun și în alte plante, după cum se va vedea mai departe.

Conținutul în alcaloizi al unei plante variază mult cu regiunea, clima și anotimpul. Multe plante tropicale, deși se dezvoltă normal, pierd facultatea de a sintetiza alcaloizi cînd sînt transplantate în regiuni cu climă temperată sau rece. Alte multe plante nu conțin alcaloizi. Din aceste fapte se poate conchide că alcaloizii nu îndeplinesc o funcțiune fiziologică de importanță vitală, în plante, cum îndeplinesc, de exemplu, hidrații de carbon, amino-acizii, grăsimile și purinele. (Aceeași observație este valabilă și pentru terpenoide care, de asemenea, apar numai sporadic în regnul vegetal.)

Părerile privitoare la rolul fiziologic al alcaloizilor în plante sînt încă puțin precizate. Alcaloizii ar putea constitui mijloace de apărare ale plantei împotriva insectelor sau animalelor superioare. Alte teorii consideră alcaloizii ca produși de dezasimilație a proteinelor, pe care planta, din lipsa unor posibilități de excreție comparabile cu ale animalelor, îi depune în organele sale. Alcaloizii ar juca deci același rol ca ureea și acidul uric în organismul animal. Împotriva acestei păreri se pot aduce obiecții serioase. În primul rînd pare puțin probabil ca planta să construiască molecule, uneori uriașe și complicate, pentru a fixa un singur atom de azot. Pe de altă parte, nu se poate explica pentru ce o funcțiune fiziologică de importanța procesului de excreție (în cazul cînd ar fi într-adevăr necesar plantei) s-ar îndeplini pe căi atît de diverse în specii botanice înrudite, atunci cînd alte procese de importanță vitală, asimilația bioxidului de carbon, glicoliza etc., se fac, în toate plantele, printr-un mecanism identic.

Plantele folosesc ca materii prime, pentru sinteza alcaloizilor, amino-acizi naturali sau produși de degradare biochimică ai acestora, cum sînt aminele biogene și aldehide provenite din decarboxilarea oxidantă a amino-acizilor. În biosinteza alcaloizilor joacă un mare rol reacția Mannich, la care participă o amină, o aldehidă și un compus capabil să ia parte la o condensare aldolică sub formă de componentă metilenică. La rezolvarea problemei biogenezei alcaloizilor au adus contribuții importante R. Robinson, Cl. Schöpf și R. B. Woodward. Cunoștințele în acest domeniu sînt astăzi destul de avansate spre a fi de ajutor, în unele cazuri, la stabilirea structurii alcaloizilor.

Stare naturală, izolare. Alcaloizii sînt localizați, de cele mai multe ori, în anumite organe ale plantei, frunze, semințe, rădăcini sau coajă.

În plante, alcaloizii se găsesc ca săruri ale acizilor vegetali obișnuiți, cum sînt acidul citric, acidul malic, acidul tartric și acidul oxalic; în cîteva plante, alcaloizii sînt însă legați de acizi specifici. Astfel se întîlnesc: acidul fumaric, în fumariță *(Fumaria officinalis)*, acidul aconitic în omag (diverse specii de *Aconitum*), acidul chelidonic în rostopască *(Chelidonium majus)* și în stirigoaie *(Veratum album)*, acidul meconic în opiu și acidul chinic în coaja de china.

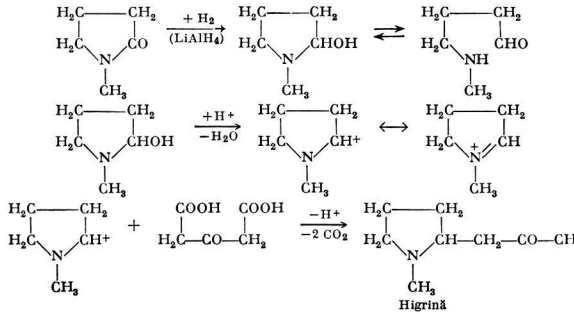
Pentru izolarea alcaloizilor se tratează planta mărunțită, sau extractul ei apos cu o bază (hidroxid alcalin sau amoniac), spre a pune în libertate alcaloidul din sărurile sale. Apoi se extrage soluția cu un dizolvant (eter, cloroform). În cazul alcaloizilor volatili, cum este nicotina, se folosește și distilarea cu vapori de apă. Mulți alcaloizi formează precipitate insolubile sau săruri greu solubile, cu unii reactivi caracteristici cum sînt: taninul, ferocianura de potasiu, acidul picric și alți nitro-derivați similari, clorura de platină, clorura de aur, iod-iodura de potasiu, iodura dublă de potasiu și de bismut, acidul fosforwolframic și acidul fosformolibdenic.

1. ALCALOIZI CU NUCLEU PIROLIDINIC

Higrina, $C_8H_{15}ON$, (lichidă, p. f. 92—94°/20 mm, slab levogiră) este conținută, alături de alți alcaloizi, în frunzele de coca (v. „Cocaina").

Structura higrinei a fost stabilită de Liebermann (1889). Grupa cetonică din higrină a fost identificată prin formarea unei oxime. Oxidarea cu acid cromic duce la acidul N-metilpirolidin-α-carboxilic, numit *acid higric.*

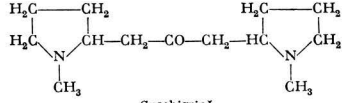
O sinteză a higrinei a fost efectuată prin reducerea blîndă a N-metilpirolidonei, cu hidrură de litiu-aluminiu; amino-aldehida obținută (și pe alte căi) a fost condensată cu acid aceton-dicarboxilic (reacție Mannich; v. vol. I) (Robinson, 1936; Anet și colab. 1949; Galinovsky, 1951):



Alături de higrină se formează în această reacție și cuschigrină, prin condensarea a două molecule de amino-aldehidă, cu o moleculă de acid acetondicarboxilic.

Reacția de mai sus este o aplicație a sintezei tropinonei după R. Robinson (v. p. 936). Reacțiile de acest fel au loc în soluție apoasă, la *pH* circa 7, și de aceea se numesc reacții decurgînd „în condiții fiziologice" (Cl. Schöpf).

Cuschigrina, $C_{13}H_{24}ON_2$, lichidă, p. f. 185°/32 mm, optic inactivă, este alcaloidul principal din frunzele de cusco boliviene, în care se găsește alături de higrină. Prin oxidare cu acid cromic trece în acid higric. Molecula cuschigrinei conține două grupe de amină terțiară și o grupă cetonică, capabilă să formeze o oximă.



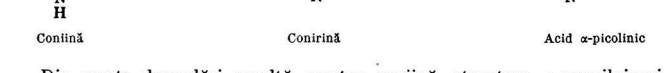
Cuschigrină

2. ALCALOIZI CU NUCLEU PIPERIDINIC SAU PIRIDINIC

Alcaloizii din cucută. În cucută *(Conium maculatum)*, îndeosebi în semințele acestei plante, se găsesc, sub formă de săruri cu acidul malic și cu acidul cafeic, mai mulți alcaloizi, anume: *coniina*, *N-metilconiina*, *conhidrina*, *pseudoconhidrina* și *γ-coniceina*.

Coniina a fost găsită în multe alte plante, ca pătrunjelul ciinelui *(Aethusa cynapium)*, rodul pămîntului *(Arum maculatum)*, *Arisarum vulgare* și *Caladium bulbosum*.

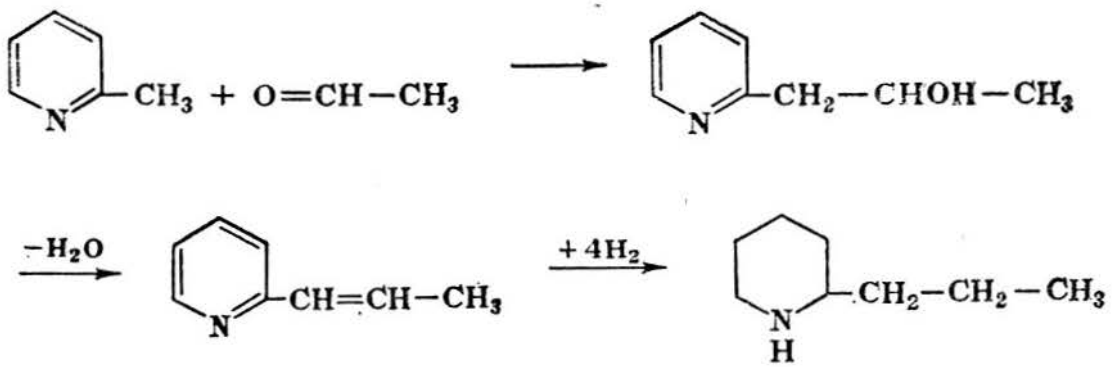
Coniina, $C_8H_{17}N$ (lichidă, p. f. 166°, dextrogiră), se transformă prin dehidrogenare blîndă cu acetat de argint, sau prin distilarea clorhidratului ei cu pulbere de zinc, în α-propilpiridină sau *conirină*. Oxidarea acesteia din urmă duce la acidul α-picolinic:



Coniină Conirină Acid α-picolinic

Din aceste degradări rezultă, pentru coniină, structura α-propilpiperidinei. Prin hidrogenare cu acid iodhidric, coniina se transformă în *n*-octan, ceea ce confirmă această structură.

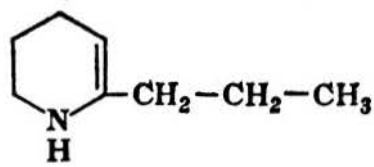
Sinteza coniinei, care este totodată prima sinteză a unui alcaloid natural, a fost realizată de Ladenburg (1886) pornind de la α-picolină:



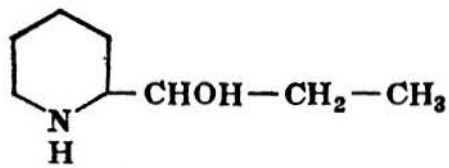
Se obţine astfel (±)-coniina, care poate fi scindată în cele două forme optic active, cu ajutorul acidului tartric.

Coniina este o otravă puternică; ea produce o paralizie a nervilor motori. În doze mari produce moartea, prin paralizia centrului respirator. Sucul de cucută se folosea, în antichitatea grecească, pentru executarea condamnaţilor la moarte.

N-*Metilconiina* (p. f. 175°) se găseşte în diverse specii de cucută, atît în forma dextrogiră, cît şi în cea levogiră. Se poate obţine şi sintetic, prin metilarea coniinei.



γ-Coniceină

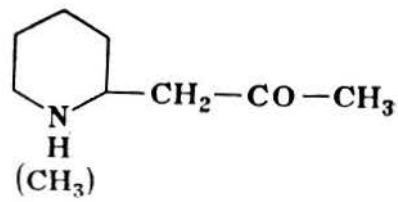


Conhidrină

γ-*Coniceina*, $C_8H_{15}N$, optic inactivă, conţine în moleculă doi atomi de hidrogen mai puţin decît coniina şi trece uşor, prin hidrogenare, în (±)-coniină.

Conhidrina, $C_8H_{17}ON$, (cristale, p. t. 120—121°) este un alcool secundar derivînd de la coniină. *Pseudoconhidrina*, izomeră cu ea, conţine grupa OH în nucleu, în poziţia 5.

Alcaloizii monociclici din scoarţa rădăcinii de rodiu. O structură asemănătoare cu a coniinei au cei doi alcaloizi secundari din scoarţa rădăcinii de rodiu (*Punica granatum*): *izopelletierina* şi *metilizopelletierina* care însoţesc alcaloidul principal *pseudopelletierina* (v. acolo).



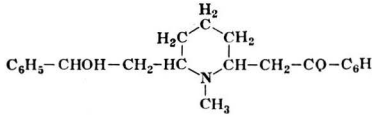
Izopelletierină
(Metilizopelletierină)

Ambii apar în natură sub formă de racemici şi pot fi scindaţi în enantiomeri. Reducerea grupei carbonilice, prin metoda Kijner-Wolff, duce la (±)-coniină. Afirmaţia mai veche privind existenţa unui alcaloid, numit pelletierină, izomer cu izopelletierina dar conţinînd o funcţiune aldehidică, nu a fost confirmată de cercetarea modernă.

Izopelletierina a fost sintetizată printr-o reacție analoagă sintezei „în condiții fiziologice" a higrinei, descrise mai sus, pornind de la δ-aminovaleraldehidă și acid aceton-dicarboxilic (la *pH* 7 și apoi *pH* 11) (Schöpf, 1949; Anet și colab., 1950; v. și „Sparteina").

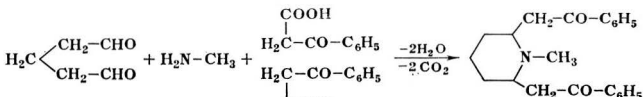
Alcaloizii din Lobelia inflata. *Lobelina*, $C_{22}H_{27}O_2N$, (p. t. 130°, levogiră), alcaloidul principal din *Lobelia inflata*, are, după Wieland, structura unei hidroxi-cetone derivînd de la N-metilpiperidină. În plante, lobelina este însoțită de dicetona corespunzătoare, *lobelanina* și de dialcoolul, *lobelanidina*, de derivații nemetilați la azot, *norlobelanina* și *norlobelanidina* și de alți alcaloizi (în total 14).

Lobelina este un excitant al centrului respirator și servește la combaterea astmului.



Lobelină

Lobelanina a fost obținută prin sinteză „în condiții fiziologice" (Cl. Schöpf, 1935) constînd în condensarea dialdehidei glutarice, cu clorhidratul metilaminei și cu acid benzoilacetic (în soluție apoasă, tamponată la *pH* 4, la 25°):



Lobelanină

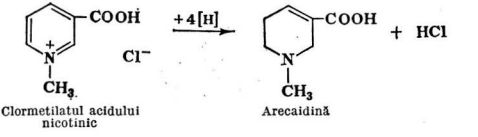
Ca produși secundari, în această sinteză, se mai formează și compușii rezultați prin reducerea dicetonei de mai sus: lobelina și lobelanidina.

Alcaloizii din nuca de betel. Din fructul palmierului de betel *(Areca catechu)*, au fost izolați cinci alcaloizi: *arecolina*, *arecaidina*, *guvacina*, *guvacolina* și *arecolidina*.

Arecolina, $C_8H_{13}O_2N$ (ulei foarte bazic, volatil cu vapori de apă, cu p. f. 209°), este esterul metilic al *arecaidinei*, $C_7H_{11}O_2N$ (cristale, ușor solubile în apă; p. t. 232°). Cei doi atomi de oxigen ai moleculei aparțin unei grupe carboxil. Atomul de azot poartă o grupă metil, care poate fi îndepărtată ca CH_3Cl, prin încălzire cu HCl la 240°. Formula arecaidinei poate fi desfășurată deci astfel:

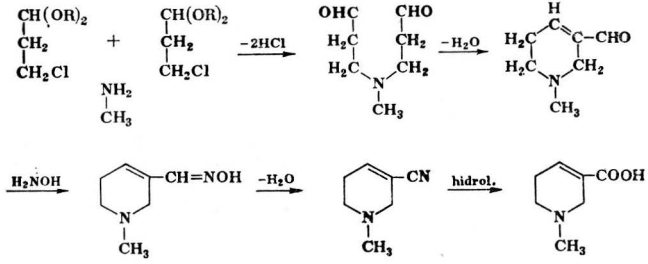
$$CH_3—N<C_5H_7—COOH$$

de unde s-a tras concluzia că această substanță este un tetrahidroderivat al acidului nicotinic N-metilat. Această ipoteză a fost confirmată prin sinteză, și anume prin reducerea clormetilatului acidului nicotinic, cu staniu și acid clorhidric (Jahn, 1888):



Clormetilatul acidului nicotinic — Arecaidină

Arecaidina nefiind optic activă, dubla legătură nu poate fi situată decît în pozițiile 2,3 sau 3,4. Locul dublei legături a fost determinat printr-o altă sinteză care constă în condensarea acetalului β-clorpropionaldehidei cu metilamină, saponificarea diacetalului obținut și condensarea intramoleculară a dialdehidei formate. Aldehida ciclică nesaturată obținută a fost apoi transformată în acidul respectiv, arecaidina, prin prepararea oximei, deshidratarea acesteia pînă la nitril și hidroliză (A. Wohl, 1907):



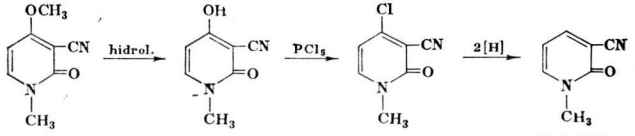
Guvacina, $C_6H_9O_2N$, se deosebește de arecaidină prin lipsa grupei metil de la atomul de azot. Ea este deci o norarecaidină. *Guvacolina*, $C_7H_{11}O_2N$, este esterul metilic al guvacinei.

Nuca de betel este utilizată pe scară întinsă de populația Indiei și a insulelor Oceanului Pacific, ca stimulent și narcotic slab. O bucată din acest fruct, mestecată în gură împreună cu puțin var (pentru a pune în libertate baza din sărurile ei) provoacă o senzație de euforie. În doze mari arecaidina este toxică.

Alcaloidul din ricin. *Ricinina*, $C_8H_8O_2N_2$, (p. t. 201°; optic inactivă; practic neutră; gust amar) se izolează din semințele și din plantele tinere de *Ricinus communis*. Toxicitatea mare a semințelor de ricin nu se datorește decît în parte ricininei; planta mai conține o toxină vegetală proteică, *ricina*.

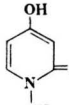
Structura ricininei a fost stabilită prin distilare cu pulbere de zinc, care duce la piridină. Prin hidrogenare catalitică, ricinina se combină cu patru atomi de hidrogen, dînd tetrahidroricinina. De aici urmează că ricinina este un derivat al dihidropiridinei.

Prin tratare cu alcalii, ricinina elimină alcool metilic și trece în hidroxiderivatul respectiv, numit *acid ricinic*. În această combinație, grupa OH poate fi înlocuită prin clor, iar clorul se elimină prin hidrogenare, obținîndu-se *ricinidina*. Hidroliza acestei substanțe duce la acidul corespunzător, care este acidul 1-metil-2-piridon-3-carboxilic, după cum s-a dovedit prin sinteză:

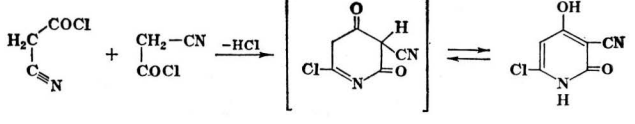


Ricinină — Acid ricinic — Ricinidină

Prin încălzirea ricininei sau a acidului ricinic, cu acid clorhidric concentrat, la 150°, se elimină bioxid de carbon și amoniac, obținîndu-se 1-metil-4-hidroxi-2-piridona, cu structura alăturată, confirmată prin sinteză.



Din toate aceste reacții de degradare s-a dedus, pentru ricinină, structura arătată mai sus a 1-metil-3-cian-4-metoxi-2-piridonei. Prin patru sinteze diferite s-a putut verifica această structură. Una dintre acestea (Schroetter, 1934) se bazează pe autocondensarea spontană a clorurii acidului cianacetic, care dă naștere nitrilului acidului 2,4-dihidroxi-6-clornicotinic (acid 6-clornorricinic):



Prin metilarea sării disodice a acestui compus cu sulfat de metil și eliminarea clorului prin reducere cu zinc și acid sulfuric, se obține acidul ricinic, formulat mai sus. Înlocuirea grupei OH cu Cl, în acidul ricinic și a clorului cu metoxil, duce la ricinină.

3. ALCALOIZI CU UN INEL PIRIDINIC LEGAT DE UN INEL PIROLIDINIC SAU PIPERIDINIC

Nicotina, principalul alcaloid din tutun (diferite specii de *Nicotiana*, din familia solanaceelor, printre care cele mai importante sînt *N. tabacum* și *N. rustica*, ambele cultivate), este însoțită în plantă de 11 alți alcaloizi ce apar în cantități mult mai mici. Aceștia se împart, după structura lor, în trei grupe:

Alcaloizi cu un singur inel:	*Alcaloizi cu un inel piridinic legat de un inel pirolidinic:*	*Alcaloizi cu un inel piridinic legat de un inel piperidinic sau piridinic:*
Pirolidină	(−)-Nicotină	Anabasină
N-Metilpirolidină	Nicotirină	N-Metilanabasină
Piperidină	(−)-Nornicotină	Anatabină
	(+)-Nornicotină	N-Metilanatabină
		2,3′-Dipiridil

În afară de tutun, nicotina mai apare în numeroase alte plante (printre care cîteva specii de *Lycopodium*), însă întotdeauna în cantități mici. Anabasina, care se găsește în tutun numai în proporție foarte mică, este alcaloidul principal din *Anabasis aphylla*, o chenopodiacee. (+)-Nornicotina se găsește într-o solanacee australiană *(Duboisia hopwoodii)* și în cantitate mică în tutun (din care se izolează ca (±)-nornicotină).

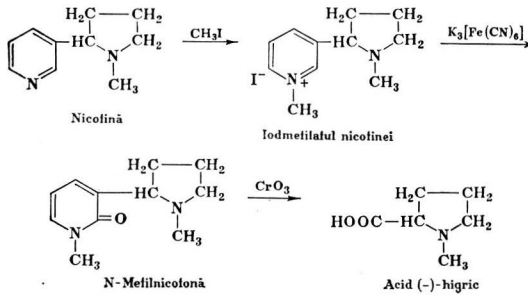
Nicotina se găsește în frunzele de tutun sub forma sărurilor cu acizii citric și malic. *Nicotiana tabacum* conține circa 2%, iar *Nicotiana rustica* circa 8% nicotină. Nicotina brută se prepară de obicei din praf de tutun, prin tratare cu hidroxid de sodiu, distilare cu aburi și extragere cu un dizolvant. Nicotina se purifică prin distilare într-o atmosferă de gaz inert sau prin recristalizarea oxalatului.

Nicotina, $C_{10}H_{14}N_2$, este un lichid incolor, cu p. f. 246°, levogir, $[\alpha]_D$ −163°; sărurile nicotinei sînt dextrogire. Nicotina se dizolvă în apă, în orice proporții, la temperaturi mai joase de 60° și mai înalte de 210°; între aceste limite este numai parțial miscibilă cu apa. Nicotina este solubilă în dizolvanții organici. La aer se colorează brun.

Structura nicotinei a fost stabilită prin reacții de degradare și prin sinteze. Oxidarea cu diverși agenți oxidanți duce la acidul β-piridin-carboxilic, numit *acid nicotinic*. Nicotina este, prin urmare, un derivat al piridinei, avînd o grupă $C_5H_{10}N$, în poziția β. Grupa aceasta s-a dovedit a fi N-metilpirolidină. Așadar nicotina este: α-(β′-piridil)-N-metilpirolidina.

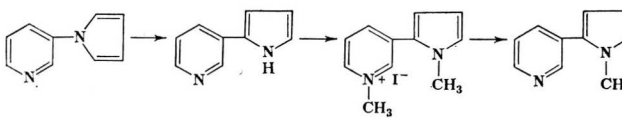
Inelul pirolidinic din nicotină a fost pus în evidență (Karrer, 1925) prin următoarele reacții: nicotina se transformă în iodmetilatul ei; acesta se oxidează în mediu alcalin, cu fericianură de potasiu și dă derivatul corespunzător al piridonei, N-metilnicotona. În compusul

acesta, nucleul **piridinic este suficient de sensibil la oxidare pentru a fi distrus cu anhidridă cromică:**



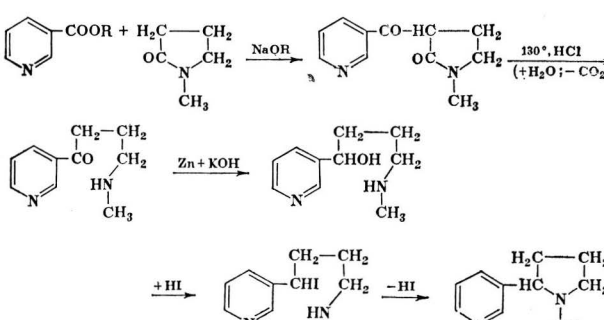
Se obține astfel acidul N-metilpirolidin-α-carboxilic, sau acidul higric și anume în **forma** levogiră, același care se formează din higrină, din (—)-stahidrină și din (—)-prolină. Configurația sterică a nicotinei este deci aceeași ca a amino-acizilor naturali.

O primă sinteză a nicotinei a fost realizată de A. Pictet (1904). **Prin** distilarea uscată a sării acidului mucic cu β-aminopiridină se formează **întîi** β-piridil-N-pirolul. Trecut printr-un tub încălzit la roșu, acest compus se izomerizează (p. 587), dînd β-piridil-α-pirol care, alchilat cu iodură de metil, trece în iodmetilatul nicotirinei. Prin distilarea acestuia cu var se obține **apoi** *nicotirina*:



Nicotirina se formează și din nicotină, prin dehidrogenare cu **agenți** oxidanți slabi. Prin hidrogenarea nucleului pirolic al nicotirinei, se **formează** nicotina. Pictet a realizat această reacție iodurînd și bromurînd succesiv nicotirina, în nucleul pirolic, și reducînd compușii obținuți, cu zinc și acid clorhidric. Mai tîrziu, hidrogenarea nicotirinei, în nicotină, s-a făcut și pe cale catalitică.

O altă sinteză a nicotinei se bazează pe condensarea esterului acidului **nicotinic**, cu N-metilpirolidonă, în prezența etoxidului de sodiu (Späth, 1928):



(—)-Nicotina este un toxic puternic. Doza letală pentru om este de aprox. 40 mg. În cantități mici nicotina acționează ca un excitant al nervilor centrali și periferici; ea provoacă o secreție mărită a glandelor și o contracție a vaselor sanguine, deci o creștere a tensiunii arteriale. (+)-Nicotina are o acțiune fiziologică de circa 8 ori mai slabă decît (—)-nicotina naturală. Nicotina este un toxic puternic pentru insecte și servește ca insecticid în grădinărie.

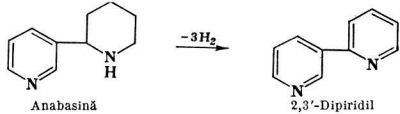
Printre alcaloizii care însoțesc nicotina în frunzele de tutun (în proporție de 2—5%) au fost identificate următoarele substanțe:

Nicotirina, $C_{10}H_{10}N_2$, sau bisdehidronicotina, un lichid incolor cu p.f. 280°, se obține și ca intermediar în sinteza nicotinei după Pictet (v. formularea mai sus).

(—)-*Nornicotina*, $C_9H_{12}N_2$ (nicotină fără metil la azot), se găsește în cantitate foarte mică, împreună cu (+)-*nornicotina* (ca racemic), în frunzele de tutun obișnuit. (—)-Nornicotina este însă alcaloidul principal din numeroase specii sălbatice de nicotiana.

Anabasina, $C_{10}H_{14}N_2$, levogiră, izomeră cu nicotina, se găsește în tutun numai în cantități foarte mici, este însă alcaloidul principal al unei plante asiatice, *Anabasis aphylla* (A. Orecov, 1928). Prin oxidare anabasina dă acid nicotinic, iar prin dehidrogenare catalitică dă 2,3'-*dipiridil* (un compus

care de asemenea se găsește în tutun). De aici s-a dedus că anabasina are următoarea structură, confirmată prin sinteză:



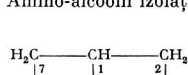
Anabasină 2,3'-Dipiridil

Anatabina, $C_{10}H_{12}N_2$, care se izolează din capul de distilare al nicotinei brute, are o structură analoagă anabasinei, cu o dublă legătură în inelul piperidinic.

Fumul de țigară conține nicotină și alți cîțiva dintre alcaloizii din tutun, precum și produși de descompunere ai acestora, printre care vom menționa numai *miosmina*, $C_9H_{10}N_2$, o nornicotină, conținînd o dublă legătură în inelul pirolidinic. Din fumul de tutun se depun gudroane, în care au fost identificate hidrocarburi cancerigene. Cancerul pulmonar este mai răspîndit printre fumătorii de țigarete decît printre nefumători.

4. ALCALOIZI DIN GRUPA TROPANULUI ȘI A PSEUDOPELLETIERINEI

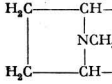
Alcaloizi din grupa tropanului. În diferite specii de plante din familiile solanaceelor, convolvulaceelor, dioscoreaceelor și eritroxilaceelor s-au izolat vreo 25 de alcaloizi, care au cu toții compoziția unor esteri și dau la hidroliză un acid și un amino-alcool. Amino-alcoolii izolați derivă de la amina terțiară biciclică, *tropanul*.



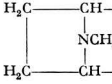
Tropan

Amino-alcoolii se deosebesc între ei prin conținutul în oxigen. Toți derivații tropanului găsiți pînă acum în natură posedă o grupă hidroxil în poziția 3. Alte grupe OH pot exista în pozițiile 6 și 7. Între aceste două poziții din urmă se poate închide un inel epoxidic. În unii alcaloizi apare o grupă COOH în poziția 2. În toți alcaloizii naturali din această grupă, hidroxilul din poziția 3 este esterificat. Următoarele formule reprezintă principalii

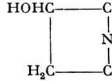
amino-alcooli naturali; se indică sub aceste formule și acizii cu care acești alcooli sînt esterificați, la hidroxilul din poziția 3, în alcaloizii naturali.



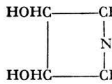
Tropina
[cu acid (−)-tropic: hiosciamină]
[cu acid (±)-tropic: atropină]
[cu acid veratric: convolamină]



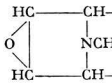
Pseudotropina
[cu acid tiglic: tigloidină]
[cu acid benzoic: tropacocaină]



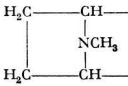
3,6-Dihidroxitropan
[cu acid izovalerianic: valeroidină]



Teloidina
[cu acid tiglic: meteloidină]



Scopina
[cu acid (−)-tropic: scopolamină]

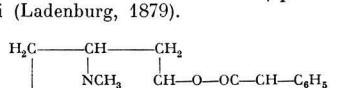


Ecgonina
[cu acid benzoic, metanol: cocaină]
[cu acid cinamic, metanol: cinamilcocaină (despre truxiline, v. p. 938[]

Alcaloizii din solanacee. În unele specii de solanacee, cum sînt mătrăguna *(Atropa belladonna)*, măselariță *(Hyoscyamus niger)* și ciumăfaia sau laurul porcesc *(Datura stramonium)* se găsesc mai mulți alcaloizi înrudiți între ei, printre care cei mai importanți sînt *atropina*, racemică, enantiomerul ei levogir, *hiosciamina*, și *scopolamina* levogiră. Proprietățile fizice, chimice și fiziologice ale acestor alcaloizi sînt mult asemănătoare. Separarea lor se efectuează cel mai bine prin cristalizarea fracționată a cloroauraților.

Atropina și hiosciamina. Hiosciamina, $C_{17}H_{23}O_3N$, este esterul *tropinei* cu acidul (−)-tropic (v. p. 108); *atropina* este esterul aceluiași amino-alcool cu acidul (±)-tropic. Hiosciamina este forma în care apare alcaloidul în plante; atropina se formează din hiosciamină, prin racemizare. Aceasta se produce ușor în cursul operațiilor de izolare. S-a dovedit însă că și atropina se găsește în cantități mici în plante.

Atropina și hiosciamina au fost reconstituite, prin esterificarea tropinei cu acizii respectivi (Ladenburg, 1879).

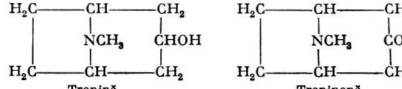


Atropină, Hiosciamină

Se numesc *tropeine*, produșii sintetici obținuți prin esterificarea tropinei cu alți acizi, de ex. cu acid benzoic, mandelic sau benzilic. Acțiunea lor fiziologică este puțin deosebită de a atropinei.

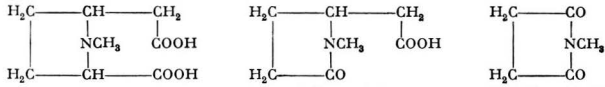
Structura tropinei a fost studiată de Ladenburg, Merling și a fost stabilită în cursul unei cercetări clasice de Willstaetter (1901).

Tropina, $C_8H_{15}ON$, este o bază terțiară, conținînd o grupă N-metil și un hidroxil alcoolic. Prin oxidare blîndă, tropina trece în cetona respectivă, *tropinona*. Aceasta dă prin condensare cu benzaldehidă un derivat dibenzilidenic, iar sub acțiunea acidului azotos formează un derivat diizonitrozo; ea conține deci două grupe CH_2 adiacente carbonilului.



Tropină Tropinonă

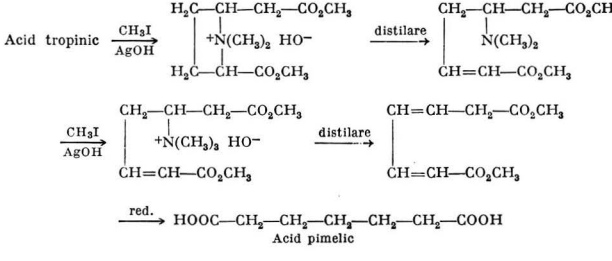
Prin oxidarea energică a tropinonei se obțin: *acidul tropinic*, *acidul ecgoninic* și *N-metilsuccinimida*:



Acid tropinic Acid ecgoninic N-Metilsuccinimidă

Izolarea N-metilsuccinimidei dovedește existența inelului pirolidinic în molecula tropinei.

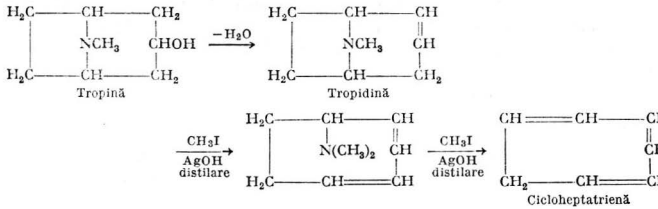
Prin metilare totală, acidul tropinic trece într-o combinație cuaternară de amoniu care, prin degradare Hofmann, dă un amino-acid nesaturat. Repetînd aceste operații se obține un acid dicarboxilic dublu-nesaturat care, hidrogenat, se transformă în acid pimelic:



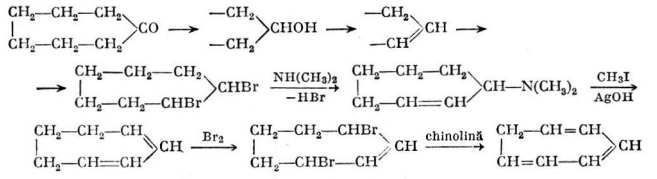
Acid pimelic

Formarea acidului pimelic, în această degradare, dovedește existența în tropină a unei catene neramificate de șapte atomi de carbon. Acești șapte

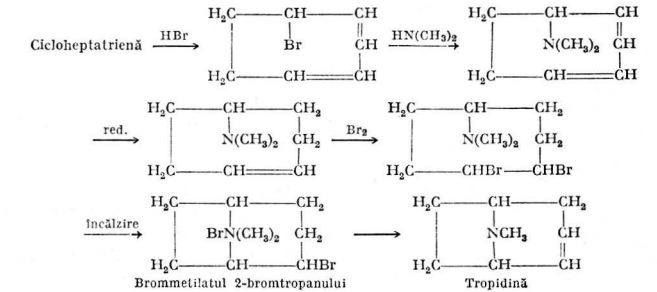
atomi fac parte dintr-un inel cicloheptanic, ceea ce s-a dovedit, prin degradare Hofmann, în modul următor:



O sinteză a tropinei pornește de la cicloheptanonă (suberonă), care se transformă, prin următoarea succesiune de reacții, în cicloheptatrienă (Willstaetter, 1901):

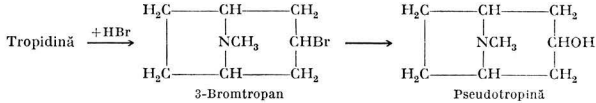


Cicloheptatriena adiționează o moleculă de HBr și dă o monobrom-cicloheptadienă, care trece cu dimetilamină în dimetilamino-cicloheptadienă. Prin reducerea uneia din dublele legături, adiție de brom și alchilare intramoleculară (încălzire), se ajunge la brommetilatul 2-bromtropanului, în care este închisă puntea de azot. Combinația aceasta se transformă în tropidină:



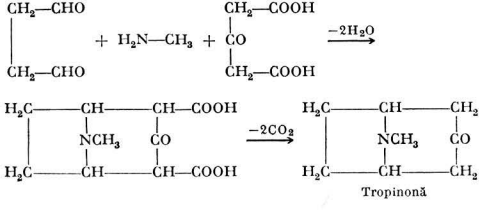
Transformarea brommetilatului, formulat mai sus, în tropidină se efectuează astfel: brommetilatul se trece în clormetilatul respectiv, care elimină la încălzire CH_3Cl, dînd 2-bromtropan. Acesta încălzit cu KOH dă tropidină.

Se adiționează apoi HBr la tropidină, obținîndu-se 3-bromtropanul. Această combinație hidrolizată cu acid sulfuric diluat se transformă în pseudotropină:



Pseudotropina, produsul final al acestei sinteze, este izomerul geometric (la grupa OH, deci epimerul; v. p. 939) al tropinei. Prin oxidare, pseudotropina trece în cetona respectivă, tropinona (v. mai sus). Aceasta redusă în mediu acid dă tropină, alături de pseudotropină.

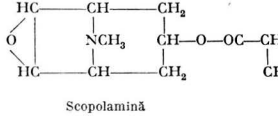
O sinteză simplă și elegantă a *tropinonei* a fost efectuată prin împreunarea succindialdehidei cu metilamină și acetonă, sau mai bine cu acid aceton-dicarboxilic în soluție apoasă (R. Robinson, 1917):



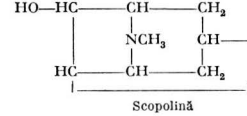
Atropina exercită o puternică acțiune asupra sistemului nervos parasimpatic. Ea produce o relaxare a mușchilor netezi, de aceea este utilizată ca medicament antispastic. Un inconvenient al utilizării atropinei ca medicament este acțiunea asupra sistemului nervos central, scăderea secreției gastrice și a glandelor salivare și sudoripare. În doze mari, atropina este puternic toxică. Hiosciamina are proprietăți fiziologice asemănătoare, dar mai puternice. În cantitate foarte mică, atropina provoacă o dilatare a pupilei (acțiune midriatică), o reacție biologică ce servește pentru recunoașterea acestui alcaloid.

Scopolamina, $C_{17}H_{21}O_4N$, este un alcaloid de asemenea mult răspîndit în solanacee. Prin hidroliză alcalină sau acidă, molecula scopolaminei se desface în acid tropic și un amino-alcool, analog tropinei, *scopina*. Scopina nu se obține pură decît atunci cînd hidroliza se face în condiții blînde, în mediu neutru, cu lipază (Willstaetter). Acizii izomerizează scopina în *scopo-*

linâ, cu un inel oxidic între C^3 și C^6 (despre stereochimia acestui compus, v. mai departe).



Scopolamină



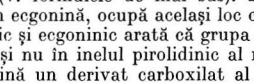
Scopolină

Scopolamina naturală este levogiră; prin hidroliză blîndă, ea trece în scopină (inactivă) și în acid (—)-tropic. Scopolamina se racemizează, ca și hiosciamina, cu mare ușurință.

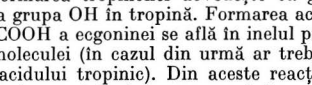
Sinteza totală a scopolaminei a fost realizată de G. Fodor (1956).

Alcaloizii din frunzele de coca. Principalul alcaloid din frunzele de *Erythroxylon coca*, un arbust originar din regiunea muntoasă a Americii de Sud, este *cocaina*, $C_{17}H_{21}O_4N$, un dublu ester, cu alcool metilic și cu acid benzoic, al unui hidroxi-amino-acid, (—)-*ecgonina*. Prin hidroliză cu apă fierbinte, cocaina trece în benzoil-(—)-ecgonină și alcool metilic. Prin hidroliză cu acizi sau alcalii se formează (—)-*ecgonina*, $C_9H_{15}O_3N$, alături de alcool metilic și de acid benzoic.

Structura (—)-ecgoninei se bazează pe următoarele reacții de degradare: oxidarea cu acid cromic duce la un acid β-cetonic, care pierde ușor CO_2, dînd tropinona. De asemenea se obțin prin oxidare acidul tropinic și acidul ecgoninic (v. formulele de mai sus). Formarea tropinonei dovedește că grupa OH, în ecgonină, ocupă același loc ca grupa OH în tropină. Formarea acizilor tropinic și ecgoninic arată că grupa COOH a ecgoninei se află în inelul piperidinic, și nu în inelul pirolidinic al moleculei (în cazul din urmă ar trebui să se obțină un derivat carboxilat al acidului tropinic). Din aceste reacții rezultă următoarele formule pentru (—)-ecgonină și pentru cocaină.



(—)-Ecgonină

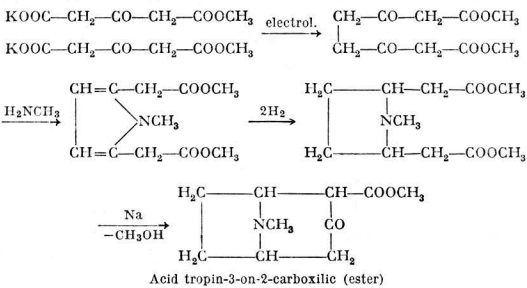


Cocaină

Ecgonina a fost sintetizată pornindu-se de la tropinonă, printr-o metodă cunoscută de preparare a acizilor β-cetonici (v. un exemplu, p. 54): combinația sodată a tropinonei dă, cu CO_2, acidul tropinon-carboxilic, care trece prin reducere în ecgonină (Willstaetter, 1901).

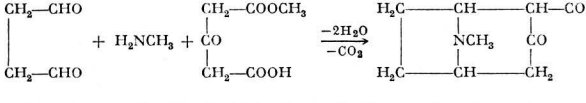
O altă sinteză pornește de la esterul-sare al acidului aceton-dicarboxilic, care se transformă prin electroliză (sinteză anodică; vol. I), în esterul acidului octan-3,6-dion-dicarboxilic. Această 1,4-dicetonă dă prin condensare cu metilamină, potrivit unei sinteze generale binecunoscute a inelului pirolic (p. 583), esterul acidului N-metil-2,5-piroldiacetic. Esterul corespunzător din seria pirolidinei, obținut prin hidrogenarea acestei combinații, se transformă

prin condensare intramoleculară de esteri, după Dieckmann, în esterul acidului tropin-3-on-2-carboxilic (Willstaetter, 1921):



Acid tropin-3-on-2-carboxilic (ester)

Acidul tropin-3-on-2-carboxilic se poate obține și prin extinderea metodei de sinteză a tropinonei după R. Robinson (v. mai sus), folosindu-se în locul acidului aceton-dicarboxilic esterul său monometilic:



Prin reducerea esterului acidului tropinon-carboxilic se obțin trei ecgonine racemice. Una dintre acestea dă, prin scindare cu acid tartric, două ecgonine optic active din seria tropinei. Prin benzoilarea acestora se obține (−)-cocaina naturală și enantiomerul ei, (+)-cocaina. O a doua ecgonină racemică dă, după scindare cu acid bromcamfor-sulfonic, două pseudoecgonine optic active din seria pseudotropinei. Prin benzoilarea lor se obțin (+)-pseudococaina și (−)-pseudococaina. Cea dintîi are proprietăți puțin deosebite de ale cocainei naturale și se întrebuințează în medicină sub numele de *psicaină*. Despre cea de „a treia" ecgonină racemică sau aloecgonina v. mai departe.

Frunzele de coca serveau încă din vechime, indienilor din America de Sud, ca stimulent și ca excitant. Cocaina este un anestezic întrebuințat înainte în medicină. Ea are un efect paralizant asupra nervilor periferici, ceea ce produce o senzație de euforie. În doze mari, sau repetate, cocaina este toxică.

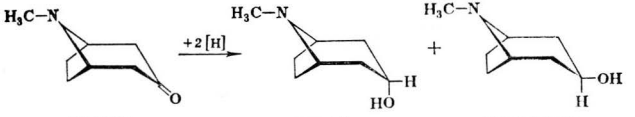
Printre alcaloizii care însoțesc cocaina în frunzele de coca, se numără, în afară de higrină și cuschigrină, *cinamilcocaina*, esterul acidului cinamic cu metilecgonina, și *truxilinele* α și β, esterii celor doi acizi truxilici (vol. I) cu metilecgonina. În cantitate mică frunzele de coca mai conțin *benzoilecgonină* (v. mai sus). Spre a evita separarea acestor substanțe, se procedează, la prelucrarea industrială a frunzelor de coca din Java, în felul următor: se hidrolizează întîi amestecul tuturor alcaloizilor, inclusiv cocaina, pînă la ecgonină; aceasta se benzoilează apoi cu anhidridă benzoică și se esterifică prin fierbere cu alcool metilic și un acid mineral, obținîndu-se cocaina.

Stereochimia alcaloizilor din grupa tropanului. 1. Sistemul ciclic al *tropanului* (N-metil-8-aza[3,2,1]biciclooctan) conține atomii repartizați în patru planuri, dintre care trei se întretaie în dreapta ce trece prin C^1 și C^5. Cei doi atomi de carbon asimetrici, C^1 și C^5, din tropan au structură identică. Tropanul este deci o *formă meso*, optic inactivă (R. Willstaetter, 1923).

Tropanul poate exista în două forme conformaționale, baie și scaun. Aceste forme se transformă însă ușor una în alta (transformarea necesită o energie de activare mică), așa că ele nu pot fi izolate; în soluție cele două forme sînt în echilibru:

Tropan, forma baie — Tropan, forma scaun

2. *Tropina* (3-hidroxitropanul) trece prin oxidare în cetona corespunzătoare, *tropinona*. Prin hidrogenarea acesteia se obțin (în proporție inegală) tropină și un izomer al ei *pseudotropina:*

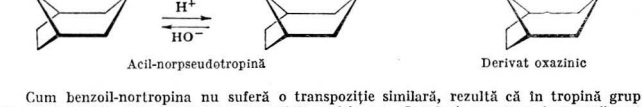


Tropinonă — Tropină — Pseudotropină

Tropina și pseudotropina sînt izomeri *endo-exo*, datorită poziției diferite a grupei HO în raport cu sistemul biciclic. Ca și tropanul, tropina și pseudotropina au molecule simetrice, optic inactive.

Metoda cea mai sigură pentru a stabili vecinătatea spațială a două grupe funcționale dintr-o moleculă este de a transforma unul din izomeri într-un derivat ciclic, printr-o reacție la care participă ambele grupe (de ex. formarea unei anhidride interne dintr-un acid dicarboxilic etc.). Echivalentă cu aceasta este metoda migrării unei grupe acil de la o grupă funcțională la cealaltă, căci o asemenea reacție decurge de obicei printr-un intermediar ciclic (v. o aplicație a metodei la efedrină).

Metoda aceasta a fost aplicată la norpseudotropină (pseudotropină fără CH_3 la azot, obținută din pseudotropină prin demetilare cu bromcian). N-Acil-norpseudotropina (în care grupa acil este acetil sau benzoil) se izomerizează, sub influența acizilor, prin migrarea grupei acil de la azot la oxigen, dînd O-acil-derivat; bazele provoacă o migrare în sens contrar (G. Fodor, 1952):

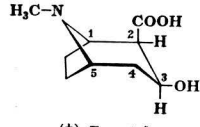


Acil-norpseudotropină — Derivat oxazinic

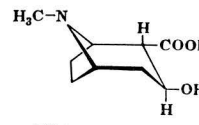
Cum benzoil-nortropina nu suferă o transpoziție similară, rezultă că în tropină grupă OH ocupă poziția *endo*, iar în pseudotropină poziția *exo*. Concluzia acesta a fost confirmata prin obținerea unui derivat ciclic, cu inel oxazinic, la condensarea norpseudotropinei cu *p*-nitrobenzaldehidă (Hardegger, 1953). Nortropina nu formează un derivat ciclic similar.

După cum se vede, în aceste reacții sistemul ciclic al tropanului are forma baie. Prin analogie cu ciclohexanul și cu piperidina, forma scaun ar trebui să fie mai stabilă decît forma baie. Este însă de remarcat că forma desemnată aici ca „baie" (în raport cu inelul piperidinic din tropan) este o formă „scaun", dacă o raportăm la inelul cicloheptanic din această moleculă. De aceea este probabil că diferența de stabilitate dintre cele două forme ale tropanului este mai mică decît la ciclohexan, așa că ele se transformă ușor una în alta.

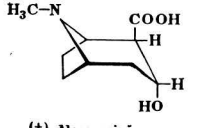
3. Ecgonina derivă formal de la tropină prin introducerea unei grupe carboxil în poziția 2. Prin aceasta, simetria inelului tropanului și al tropinei este suprimată, așa că ecgonina posedă patru atomi de carbon asimetrici neechivalenți (C^1, C^5, C^3 și C^2). O moleculă cu patru atomi asimetrici poate apărea, conform teoriei, în 16 forme optic active. În sisteme biciclice, numărul izomerilor se reduce însă la jumătate din cauza imposibilității sterice a existenței unora dintre formele tensionate (același caz ca la camfor; v. acolo). Sînt deci posibile opt ecgonine optic active, formînd patru racemici. (Evident sînt posibile tot atîtea cocaine, adică esteri metilici O-benzoilați ai ecgoninelor):



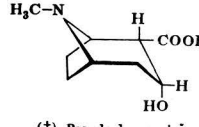
(±)-Ecgonină



(±)-Pseudoecgonină



(±)-Aloecgonină

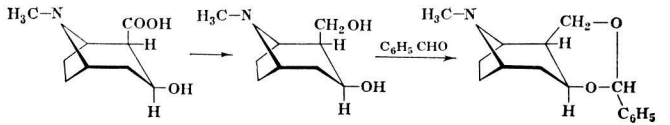


(±)-Pseudoaloecgonină

Problema configurației ecgoninelor (și a cocainelor) are deci două aspecte: configurația grupei OH în raport cu a carboxilului și configurația grupei OH în raport cu puntea de azot.

Prin tratarea ecgoninei cu alcalii, ea se transformă în pseudoecgonină (R. Willstaetter). Un asemenea tratament produce o epimerizare la carbonul de care este legată grupa carboxil (v. p. 127). În mod similar cocaina trece, cu metoxid de sodiu diluat, în esterul metilic al pseudoecgoninei. Ecgonina și pseudoecgonina se deosebesc deci prin configurația atomului C^2.

Prin reducerea grupei COOH din ecgonină, cu $LiAlH_4$, se obține un diol, *ecgoninolul*. Acesta formează cu benzaldehida un acetal ciclic (G. Fodor, 1952):



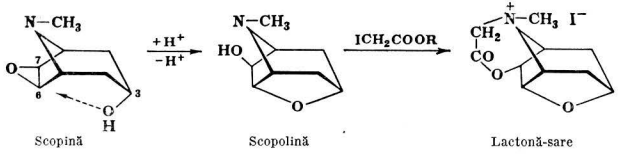
Ecgonină Ecgoninol Acetal ciclic

Diolul analog obținut din pseudoecgonină nu formează un acetal ciclic. Rezultă de aici că în ecgonină (și în cocaină) grupele COOH și HO au poziția *cis*, iar în pseudoecgonină au poziția *trans*.

Configurația grupei HO de la C^3 din ecgonină și pseudoecgonină a fost stabilită prin aceeași metodă ca la tropină: demetilare cu BrCN și migrarea $N \rightleftarrows O$ a grupelor acil (Findlay, 1953; Fodor, 1954). Prin aceasta configurațiile ecgoninei și pseudoecgoninei au fost elucidate, conform formulelor de mai sus.

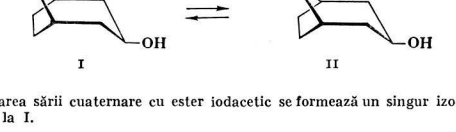
Prin reducerea, cu amalgam de sodiu, a acidului cetonic corespunzînd ecgoninei (sub formă de ester metilic), Willstaetter a obținut, alături de produșii principali, ecgonina și pseudoecgonina, o cantitate mică dintr-o „a treia ecgonină" (racemică). Aceasta este un amestec de aloecgonină și pseudoaloecgonină. Acestea au putut fi izolate, mai tîrziu, prin hidrogenarea catalitică a aceluiași ester cetonic (Findlay, 1959).

4. După cum s-a arătat, *scopina*, amino-alcoolul obținut din alcaloidul scopolamina, suferă ușor o izomerizare sub influența acizilor, dînd *scopolina*, care conține un inel oxidic între C^3 și C^6. Acest inel nu poate avea decît configurația *trans*, în raport cu puntea de azot. S-a dedus de aici că grupa OH de la C^3 a scopinei trebuie să aibă configurația *endo*. Din ușurința cu care se formează scopolina, urmează, mai departe, că inelul epoxidic C^6-C^7 din scopină și scopolamină trebuie să aibă configurația *exo*. Într-adevăr, la formarea scopolinei, inelul epoxidic se deschide printr-un „atac pe la spate" din partea grupei OH de la C^3; noua grupă OH din poziția C^7 a scopolinei, ce ia astfel naștere, trebuie să aibă configurația *exo*. Poziția *exo* a grupei OH din scopolină și implicit și celelalte deducții de mai sus au fost dovedite prin condensarea acestui compus cu esterul acidului iodacetic, ceea ce duce la un derivat ciclic ce este simultan lactonă și sare cuaternară (Fodor, 1954):



Scopină Scopolină Lactonă-sare

5. În toate considerațiile de mai sus, configurația grupei metil de la atomul de azot a rămas neprecizată. După cum se știe (vol. I), aminele terțiare oscilează între două configurații I și II, așa că izolarea de izomeri de tipul următor nu este posibilă:

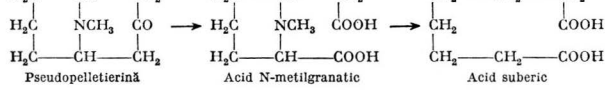


I II

La prepararea sării cuaternare cu ester iodacetic se formează un singur izomer și anume cel derivînd de la I.

Alcaloizii din rădăcina de rodiu. Alcaloidul principal din scoarța rădăcinii de rodiu este *pseudopelletierina* (N-*metilgranatonina*), $C_9H_{15}ON$. Structura acestui alcaloid, cunoscută în special prin lucrările lui Willstaetter, se aseamănă mult cu a tropinei, sau, mai exact, cu a tropinonei și anume este un

omolog ciclic superior al acesteia. Prin oxidarea pseudopelletierinei se obține *acidul N-metilgranatic*; acesta, supus unei metilări totale și unei degradări analoage celei descrise mai sus la tropină, dă naștere acidului suberic:



În pseudopelletierină există deci o catenă neramificată de opt atomi de carbon. Aceștia fac parte dintr-un inel ciclooctanic, ceea ce s-a dovedit prin transformarea reductivă a grupei CO în CH_2 și efectuarea unei duble degradări Hofmann cu produsul obținut; se obține ciclooctadienă (vol. I).

Pseudopelletierina a fost sintetizată printr-o metodă analoagă sintezei lui Robinson a tropinonei, anume prin condensarea glutardialdehidei, cu acid aceton-dicarboxilic și metilamină.

Stereochimia pseudopelletierinei este analoagă aceleia a tropinonei (Alder, 1953).

5. ALCALOIZI CU NUCLEE CHINOLINICE ȘI CHINUCLIDINICE

Alcaloizii din coaja de cincona. Coaja unor arbori aparținînd speciilor *Cincona* și *Remijia*, originari din regiunile înalte ale Anzilor, era folosită de indigeni, înainte de sosirea Spaniolilor, ca medicament împotriva malariei. Leacul acesta a fost introdus în Europa în secolul al XVII-lea. Mai tîrziu arborii de chinină au fost cultivați în Indonezia, în Ceylon și în India.

Principalii alcaloizi din coaja arborilor de chinină (numită și coajă de china) sînt *chinina* și *cinconina*. Acești alcaloizi sînt însoțiți, în coaja de cincona, de vreo alți douăzeci de alcaloizi, apărînd în concentrație mai mică. Printre aceștia vom mai menționa *chinidina* și *cinconidina*, stereoizomeri ai chininei și cinconinei. Bazele se găsesc legate, în plantă, de acizi specifici cum sînt acidul chinic și acidul chinovic ($C_{30}H_{46}O_5$). Chinina și cinconina au fost izolate în stare pură de Pelletier și Caventou (1820).

Pentru izolarea alcaloizilor se tratează coaja mărunțită cu var și cu hidroxid de sodiu și se dizolvă bazele, liberate astfel, în benzen sau în toluen. Din acești dizolvanți, alcaloizii se extrag cu acid sulfuric diluat. La neutralizarea acestei soluții a sulfaților se precipită cristalizat sulfatul de chinină greu solubil, cu formula: $(\text{chinină})_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 8H_2O$. Ceilalți alcaloizi se izolează din lichidul mumă.

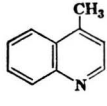
Cinconina, $C_{19}H_{22}ON_2$, (p. t. 264°; dextrogiră; insolubilă în apă, solubilă în acizi, alcool și cloroform) este substanța de bază de la care derivă cei mai mulți dintre alcaloizii din coaja de chinină.

Chinina, $C_{20}H_{24}O_2N_2$, cristalizează cu mai multe molecule de apă; în stare anhidră se topește la 176°; este greu solubilă în apă, benzen și ligroină, relativ solubilă în cloroform și ușor solubilă în alcool și eter. În soluție alcoolică este puternic levogiră.

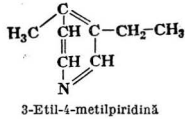
În afară de întrebuințarea chininei ca medicament specific împotriva malariei, mai este de semnalat efectul ei antipiretic general, datorit acțiunii directe asupra centrului nervos regulator al temperaturii corpului.

Structura cinconinei și a chininei ne este cunoscută mai ales prin lucrările lui Skraup, Koenigs și Rabe (1879—1910).

Structură. O primă indicație cu privire la structura alcaloizilor din clasa chininei a fost obținută prin topire distructivă cu hidroxid de potasiu, care duce în cazul cinconinei la un amestec de chinolină (Gerhardt, 1842), lepidină, 3-etilpiridină și 3-etil-4-metilpiridină.



Lepidină



3-Etil-4-metilpiridină

Prezența unei grupe hidroxil, în cinconină, a fost stabilită prin acilare. Această grupă aparține unui alcool secundar căci, prin oxidare blîndă, se obține o cetonă, *cinconinona*, cu același număr de atomi de carbon ca alcaloidul inițial.

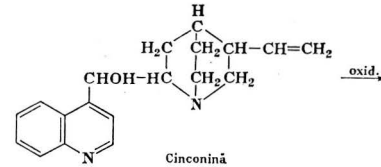
Derivatul clorurat, obținut din cinconină prin înlocuirea grupei OH cu Cl, dă prin eliminare de HCl, cu hidroxid de potasiu în soluție alcoolică, o bază nouă („anhidrobază") numită *cinchenă*, $C_{19}H_{20}N_2$; din chinină se formează, în mod similar, *chinena*, $C_{20}H_{22}ON_2$. Prin încălzirea cinchenei cu acizi diluați, la 180°, se produce o rupere hidrolitică în două fragmente, lepidină și un compus $C_9H_{15}O_2N$, care a fost numit *merochinen:*

$$\underset{\text{Cinchenă}}{C_{19}H_{20}N_2} + 2\,H_2O \longrightarrow \underset{\text{Lepidină}}{C_{10}H_9N} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}O_2N}$$

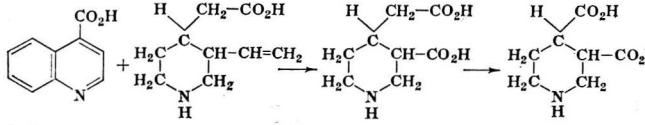
Din chinenă se obține, la tratarea similară, 6-metoxilepidină și de asemenea merochinen.

Moleculele celor doi alcaloizi conțin deci un nucleu chinolinic. Prezența acestuia a fost definitiv stabilită prin oxidare. Aceasta conduce, în cazul cin-

coninei, prin ruperea moleculei, la un derivat al chinolinei, *acidul cinconinic*, şi la *merochinen*. Afară de aceşti compuşi se mai formează, prin oxidarea mai înaintată a merochinenului: *acidul cincoloiponic* (dextrogir) şi *acidul loiponic:*

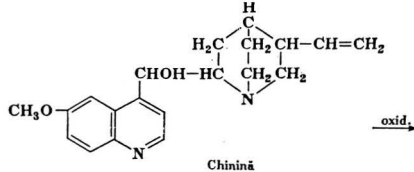


Cinconină

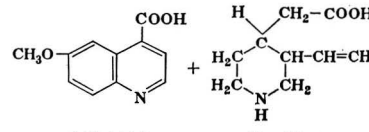


Acid cinconinic Merochinen Acid cincoloiponic Acid loiponic

Prin oxidarea similară, în condiţii blînde, a chininei, se obţine o cetonă, *chininona*. Oxidarea mai energică duce la aceiaşi produşi ca în cazul cinconinei, cu deosebirea că, în locul acidului cinconinic, se formează derivatul metoxilat, în poziţia 6, al acestuia, numit *acid chininic:*



Chinină



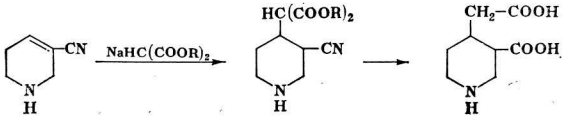
Acid chininic Merochinen

Chinina se deosebește deci de cinconină prin prezența unei grupe metoxil, în poziția 6 a nucleului chinolinic.

Din cele de mai sus rezultă că în molecula cinconinei și a chininei se disting două părți: o „jumătate" chinolinică și o „jumătate" compusă dintr-un sistem biciclic nearomatic, de un tip special, înrudit cu piperidina, „restul chinuclidinic".

Structura „jumătății nearomatice" a moleculei a fost determinată prin studiul merochinenului și a compușilor obținuți din acesta prin oxidare. *Acidul loiponic* s-a dovedit a fi un stereoizomer labil al acidului hexahidrocincomeronic (acidul piperidin-3,4-dicarboxilic; v. p. 699), căci trece în acest acid prin încălzire cu soluție de KOH la 200°. *Acidul cincoloiponic* este omologul superior al acidului loiponic și poate fi transformat în acesta prin oxidare (randamentul este însă atît de mic încît concluziile bazate pe această reacție păreau, la început, nesigure). Prin încălzire cu acid sulfuric conc., acidul cincoloiponic suferă decarboxilare și dehidrogenare, dînd γ-picolină.

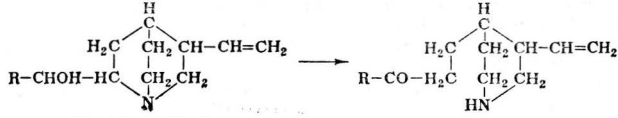
Structura acidului cincoloiponic a fost definitiv stabilită prin sinteză. Aceasta pornește de la un nitril al piperideinei, obținut din β-clorpropionaldehidă și amoniac, într-un mod arătat mai înainte (p. 927). Prin adiție de ester malonic (reacție Michael), saponificare și decarboxilare, se obține acidul cincoloiponic (Wohl, 1907):



Merochinenul conține o grupă nesaturată, căci se transformă prin tratare cu zinc și HCl într-un dihidro-derivat numit *cincoloipon*. Acesta se obține și din dihidrocinconină prin oxidare. Cincoloiponul conține o grupă etil în poziția β a inelului piperidinic, căci trece prin distilare cu pulbere de zinc în β-etilpiridină. Merochinenul trebuie deci să conțină o grupă vinil în această poziție. Într-adevăr, merochinenul trece la încălzire cu HCl la 240° în 3-etil-4-metilpiridină, printr-o hidrogenare-dehidrogenare internă; prin oxidare, merochinenul trece în acid cincoloiponic.

Ambii atomi de azot din cinconină și chinină sînt terțiari și nici unul nu este legat de un metil. Cum merochinenul conține un atom de azot secundar, urmează că la formarea acestui compus se deschide un ciclu. Acesta nu poate fi situat decît în „jumătatea nearomatică" a moleculei. O asemenea deschidere de ciclu, dar fără ruperea moleculei (izomerizare), se produce și la încălzirea cinconinei sau chininei, cu acizii acetic sau fosforic. Se obțin două

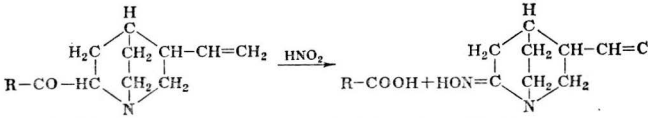
cetone numite *cincotoxină*, respectiv *chinotoxină* (Pasteur, 1853; Miller, 1894) (R = rest chinolinic sau 6-metoxichinolinic):



Cinconină sau chinină — Cincotoxină sau chinotoxină

Pentru explicarea acestei reacții s-a admis că jumătatea nearomatică conține un sistem biciclic azotat de un tip special, cu o punte, *nucleul chinuclidinic*. Deschiderea inelului chinuclidinic formulată mai sus este o scindare hidraminică de felul descris înainte (la efedrină).

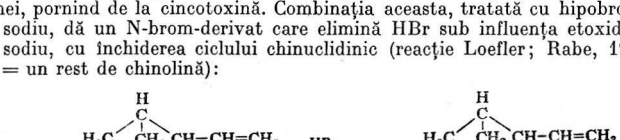
Din formarea celor două așa-numite „toxine", formulate mai sus, mai rezultă că nucleul chinuclidinic este legat de inelul chinolinic prin intermediul unui atom de carbon. Punctul de sudură din nucleul chinuclidinic a fost stabilit prin degradarea cinconinonei, respectiv a chininonei, cu nitrit de amil și etoxid de sodiu. Se formează alături de acidul cinconinic, respectiv de acidul chininic, *oxima vinilchinuclidonei* (R = un rest de chinolină sau de 6-metoxichinolină):



Cinconinonă sau chininonă — Acid cinconinic sau chininic — Vinilchinuclidon-oximă

Prin hidroliza alcalină a acestei oxime se obține merochinenul. Locul de sudură nu poate fi, deci, decît în α față de atomul de azot al restului chinuclidinic.

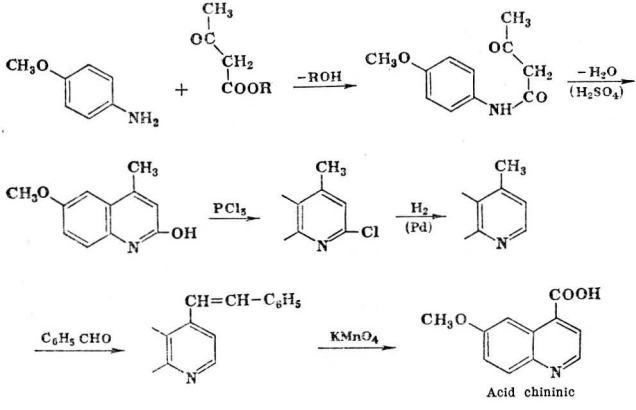
Structura admisă pe baza faptelor expuse mai sus, pentru cinconină și chinină (Rabe, 1908), a fost confirmată printr-o sinteză parțială a cinconininonei, pornind de la cincotoxină. Combinația aceasta, tratată cu hipobromit de sodiu, dă un N-brom-derivat care elimină HBr sub influența etoxidului de sodiu, cu închiderea ciclului chinuclidinic (reacție Loefler; Rabe, 1911) (R = un rest de chinolină):



Cincotoxină (N-Bromcincotoxină) — Cinconinonă

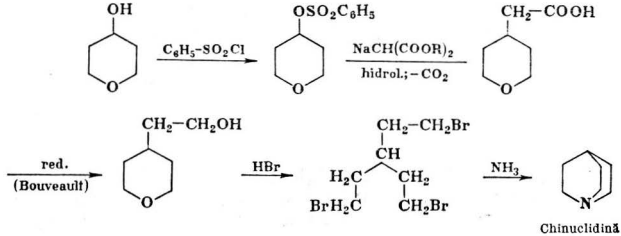
Mai tîrziu, a fost realizată o ciclizare similară a chinotoxinei. Chininona, astfel obținută, a fost transformată, prin reducere cu pulbere de aluminiu și etanol, într-un amestec de alcooli stereoizomeri, din care s-au izolat chinina și chinidina.

Sinteze. 1. *Acizii cinconinic* și *chininic* au fost obținuți, pe diferite căi, prin aplicarea metodelor generale de sinteză din grupa chinolinei. Se redă aici o sinteză a acidului chininic, pornind de la *p*-anisidină și ester acetilacetic (Rabe, 1931):



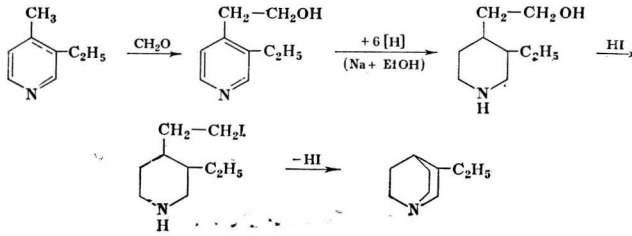
Acid chininic

2. Chinuclidina a fost de asemenea sintetizată prin mai multe metode, dintre care una pornește de la tetrahidropiranol (V. Prelog, 1937):



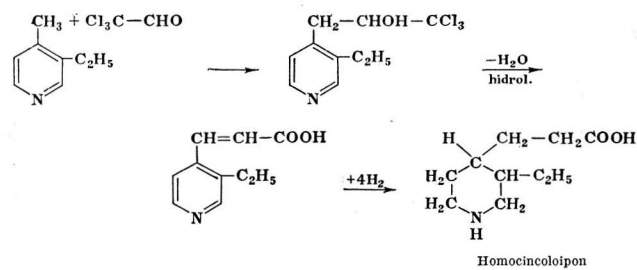
Chinuclidină

3-Etilchinuclidina a fost obținută din 3-etil-4-metilpiridină, prin aplicarea unor metode cunoscute (Koenigs, 1904):



3-Etilchinuclidină

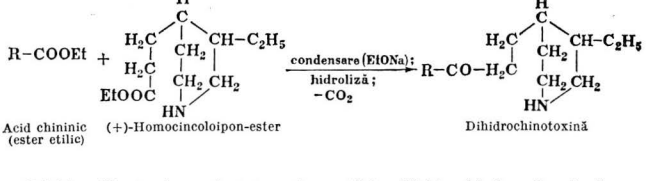
3. *Sinteza totală a dihidrochininei* (Rabe, 1931) necesită homocincoloipon; acesta a fost preparat pe calea următoare (Koenigs, 1921):



Homocincoloipon

(±)-Homocincoloiponul astfel obținut a fost scindat în enantiomeri, cu ajutorul acidului (+)-tartric. Esterul acidului chininic se condensează cu esterul (+)-homocincoloiponului (condensare de esteri în prezența etoxidului

de sodiu), obținîndu-se un ester β-cetonic care se transformă prin scindare cetonică în *dihidrochinotoxină*:

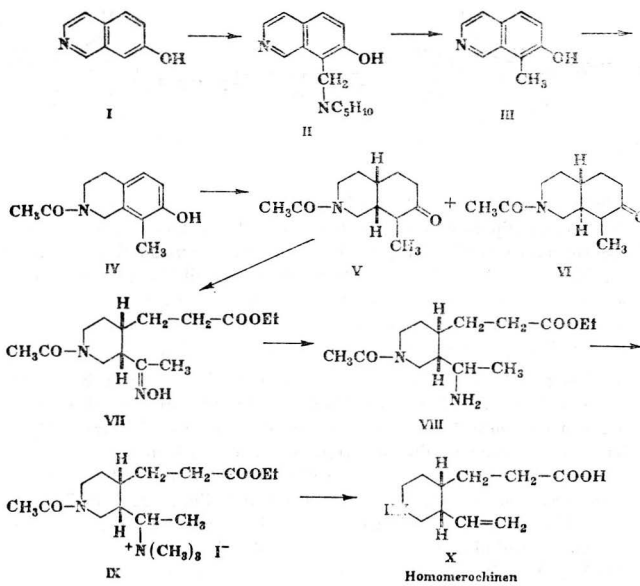


Dihidrochinotoxina a fost transformată în *dihidrochininonă*, prin bromurare la azot cu hipobromit și eliminare de HBr, în modul indicat mai sus. Prin hidrogenarea catalitică a grupei CO, în prezența paladiului, s-a obținut apoi *dihidrochinină*, identică în toate privințele cu dihidrochinina preparată din alcaloidul natural. Alături de acest compus se mai formează, în această reacție, după cum s-a stabilit mai tîrziu, trei stereoizomeri: *epidihidrochinina*, *dihidrochinidina* și *epidihidrochinidina* (v. mai departe).

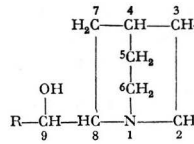
4. *Sinteza totală a chininei* (R. B. Woodward și W. von E. Doering, 1944) pornește de la 7-hidroxiizochinolină, obținută din *m*-hidroxibenzaldehidă, prin condensare cu acetalul aminoacetaldehidei și ciclizare cu H_2SO_4. Condensarea 7-hidroxiizochinolinei (formula I din schemă, p. următoare) cu formaldehidă și piperidină (reacție Mannich) duce la amina II, care trece prin reducere (încălzire cu metoxid de sodiu, la 220°) în 7-hidroxi-8-metilizochinolină (III). Hidrogenarea catalitică urmată de acetilare duce la IV, prin a cărui hidrogenare se obține amestecul celor două cetone stereoizomere V și VI, din care izomerul *cis* (V) a fost separat sub forma unui hidrat cristalizat. Prin tratarea acestuia cu nitrit de etil și etoxid de sodiu se rupe inelul carbociclic și se obține oxima VII, care se reduce la amina VIII, se metilează total cu iodură de metil obținîndu-se sarea cuaternară IX; degradarea Hofmann a acesteia duce, după îndepărtarea grupei acetil, la *homomerochinen* (X).

Compusul X obținut pe calea aceasta este forma *cis*-(±). După benzoilare la azot, el a fost condensat cu esterul acidului chininic, prin aceeași metodă ca în sinteza dihidrochininei după Rabe (v. mai sus). (±)-Chinotoxina obținută a fost scindată în enantiomeri cu ajutorul acidului (+)-tartric, obținîndu-se (+)-chinotoxină identică în toate privințele cu produsul natural. Transformarea chinotoxinei în chinină era cunoscută mai de mult (v. mai sus).

Sinteza totală a chininei după Woodward-Doering



Stereochimia alcaloizilor din grupa chininei. Principalii alcaloizi din grupa chininei posedă cinci atomi asimetrici, patru atomi de carbon în pozițiile 3, 4, 8 și 9 și atomul de azot din poziția 1; ar trebui, prin urmare, să existe 32 izomeri optici. Cum doi din atomii asimetrici (C^4 și N) sînt imobilizați într-un sistem biciclic, numărul izomerilor se reduce la 16 (același caz ca la camfor).

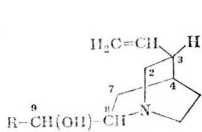


Vom cuprinde în această discuție, în afară de cinconină și chinină, încă doi alcaloizi izolați din coaja de cincona, *cinconidina*, izomeră cu cinconina și *chinidina*, izomeră cu chinina.

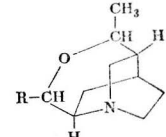
Cinconina și cinconidina pot fi transformate în aceeași cincotoxină (v. mai sus), în care asimetria atomilor C^8 și C^9 este desființată. Cinconina și cinconidina au deci configurație identică la C^3 și C^4. În mod similar chinina și chinidina pot fi transformate în aceeași chinotoxină, ajungîndu-se astfel la aceeași concluzie în ceea ce privește configurația la C^3 și C^4.

Pe de altă parte, toți cei patru alcaloizi pot fi degradați la merochinen, prin metode care nu schimbă configurația la C^3 și C^4. Toți cei patru alcaloizi au deci aceeași configurație la C^3 și C^4.

După cum s-a arătat mai sus, prin degradarea mai avansată a alcaloizilor și a merochinenului se formează acidul cincoloiponic dextrogir. Acest acid se obține într-o formă nestabilă (β), care prin încălzire cu o soluție de KOH trece în forma stabilă (α). S-a dedus de aici că cele două catene laterale, din pozițiile 3 și 4 ale inelului piperidinic în acidul (+)-β-cincoloiponic (și la fel în merochinen) au orientare *cis*. Cum grupa COOH din poziția 3 a acidului (+)-cincoloiponic provine din grupa vinil a alcaloizilor inițiali, iar grupa CH_2COOH din poziția 4 a acestui acid provine din puntea $C^7—C^8$ a alcaloizilor, urmează că grupa vinil are, în moleculele alcaloizilor, orientare *sin*, în raport cu puntea $C^7—C^8$, conform formulei I de mai jos. Această formulă reprezintă configurația absolută a atomului C^3 (Prelog, 1944).



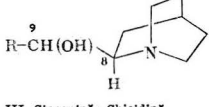
I



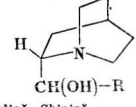
II

Dacă se înlocuiește grupa OH de la C^9, în cinconină, cu $H(CH_3$ în loc de CHOH în poziția 9) se obține o desoxi-bază, care este izomeră cu desoxi-baza obținută în mod analog din cinconidină. Cum configurațiile la C^3 și C^4 sînt identice, urmează că desoxi-bazele și alcaloizii din care provin se deosebesc prin configurația atomului C^8. În mod similar s-a dovedit că deosebirea dintre chinină și chinidină este de același tip (Koenigs, 1896).

Determinarea configurației atomului C^8 se bazează pe formarea de eteri ciclici (formula II). Numai cinconina și chinidina pot forma asemenea eteri, nu însă cinconidina și chinina. În primii doi alcaloizi grupa RCH(OH)— legată de C^3 are o orientare *cis*, III, în ceilalți doi are o orientare *trans*, IV, față de puntea $C^2—C^3$.



III. Cinconină; Chloidină



IV. Cinconidină; Chinină

Atomul C^9 fiind asimetric, sînt posibili cîte alți doi izomeri din fiecare serie. Aceștia se numesc *epicinconină*, *epicinconidină*, *epichinidină* și *epichinină* și sînt cu toții cunoscuți.

Prin oxidarea cinconinei ar trebui să rezulte o cetonă deosebită de aceea ce ia naștere prin oxidarea cinconidinei (izomerie *cis-trans* la C^8). În realitate, ambii izomeri dau aceeași cetonă, *cinconinona* (numită și cinconidinonă). În mod similar chinina și chinidina dau o singură cetonă, *chininona* (chinidinona). Lipsa aparentă a izomerilor cinconininonei și chininonei se datorește racemizării ușoare a carbonului asimetric C^8, favorizată de faptul că aceste cetone conțin o grupă carbonil vecină cu acest atom. În soluție, fiecare din cele două cetone este în echilibru cu epimerul ei (izomerul *cis-trans* la C^8). Faptul că nu se izolează, în stare solidă, decît o singură cetonă se explică prin solubilitatea mai mică a unuia dintre izomeri, care se separă ca fază solidă, în soluție restabilindu-se echilibrul (transformare asimetrică; v. p. 128). O dovadă pentru existența acestui echilibru în soluție o constituie *mutarotația* ce se observă la dizolvarea cinconininonei, respectiv a chininonei.

Dacă soluția cinconininonei ar conține o singură cetonă (de ex. aceea corespunzînd formulei cinconinei de mai sus), ea ar trebui să dea, prin reducere, numai cinconină și epicinconină; în realitate se mai formează și cinconidină și epicinconidină. De aici rezultă prezența, în soluția de echilibru, a celei de-a doua cetone izomere. În concordanță cu aceasta, dacă se hidrogenează o soluție proaspătă de dihidrochininonă se obține aproape numai dihidrochinidină și dihidroepichinidină; hidrogenarea aceleiași soluții, conservată mai multă vreme, mai dă, alături de acești doi alcaloizi, dihidrochinină și dihidroepichinină.

Configurația atomilor C^9, în diferiții alcaloizi din această grupă, a fost determinată prin metoda comparației optice, luîndu-se ca standard efedrina.

În afară de cei patru izomeri din seria cinconinei, respectiv din seria chininei, descriși mai sus, mai există alți patru izomeri în fiecare serie, care se deosebesc de aceștia prin epimerie la C^3. Unii dintre ei au fost obținuți pe cale sintetică.

Printre alcaloizii însoțitori ai chininei și cinconinei, în coaja de china, vom menționa *cupreina*, $C_{19}H_{22}O_2N_2$, care se deosebește de chinină prin aceea că, în locul grupei CH_3O din jumătatea chinolinică a moleculei, conține o grupă OH fenolică liberă. Prin metilare, cupreina trece în chinină; prin eterificare cu alte grupe alchil, se obțin omologi ai chininei.

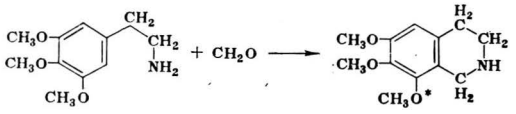
6. ALCALOIZI CU NUCLEU IZOCHINOLINIC

Grupa de alcaloizi conținînd un nucleu izochinolinic, sau tetrahidroizochinolinic se caracterizează prin numărul mare al reprezentanților ei. Se disting în această grupă mai multe tipuri de alcaloizi; unii sînt derivați simpli ai izochinolinei, alții conțin sisteme ciclice complicate, cum sînt acelea ale alcaloizilor din grupa morfinei.

Precursorii acestor alcaloizi în plante sînt fenil-β-etilamina sau unii derivați oxigenați la nucleu ai ei care în condiții biologice suferă condensări cu aldehide (A. Pictet, 1911; R. Robinson, 1917; E. Späth, 1921).

Alcaloizii de anhalonium. Din diferite specii de cactee din genul *anhalonium*, crescînd în Mexico și în sudul Statelor Unite, au fost izolați mai mulți alcaloizi cu structuri asemănătoare, cum sînt *anhalamina*, $C_{11}H_{15}O_3N$, *anhalinina*, $C_{12}H_{17}O_3N$, *pellotina*, $C_{13}H_{19}O_3N$, și alții.

Anhalinina se obține sintetic prin condensarea mezcalinei (v. acolo) cu formaldehidă:



Mezcalină Anhalinină

Anhalamina are o structură similară, conținînd o grupă HO în locul grupei OCH_3 marcată în formulă cu o steluță. Pellotina este un derivat al anhalaminei, cu două grupe CH_3, în pozițiile 1 și 2 ale nucleului izochinolinic.

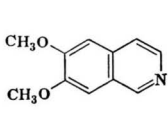
Alcaloizii din opiu. Sucul lăptos, apoi uscat, al fructelor necoapte ale diverselor specii de maci, în special cel obținut din *Papaver somniferum*, conține alături de cîteva alte combinații (cauciuc, răşini, zaharuri, pectine, grăsimi, proteine, substanțe minerale și derivați neutri, ca meconina) peste douăzeci de alcaloizi.

Din punct de vedere structural, acești alcaloizi se împart în două grupe. Unii, printre care *narcotina*, *papaverina*, *laudanosina*, *laudanidina*, *laudanina* etc., conțin un inel izochinolinic, de care este legat un rest benzil; ceilalți, anume *morfina*, *codeina* și *tebaina*, au o structură puțin deosebită, dar înrudită (probabil și genetic) cu a alcaloizilor din prima grupă.

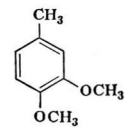
În proporție mai mare se găsesc, în opiu, narcotina (circa 10%), morfina (în medie 10%, uneori pînă la 20%) și papaverina (0,5—1%). Ceilalți alcaloizi nu apar în opiu decît în concentrații mici.

Alcaloizi cu nucleu 1-benzilizochinolinic. *Papaverina*, $C_{20}H_{21}O_4N$, (cristale; p. t. 147°; optic inactivă) a fost descoperită de Merck (1848).

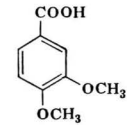
Topirea cu alcalii duce, printre alți compuși, la 6,7-dimetoxiizochinolină și la metilveratrol:



6,7-Dimetoxiizochinolină



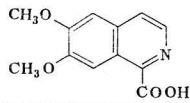
Metilveratrol



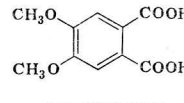
Acid veratric

Aceste două combinații conțin, împreună, 20 atomi de carbon, tot atîția cît papaverina. Ruperea moleculei se face deci fără pierderea vreunui atom de carbon. Indicații privitoare la felul cum sînt uniți cei doi produși de

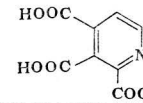
degradare se obţin prin oxidarea cu permanganat, care dă naştere acidului veratric (provenit din partea neutră a moleculei) şi următorilor trei acizi (formaţi prin oxidarea nucleului izochinolinic):



Acid dimetoxiizochinolin-1-carboxilic



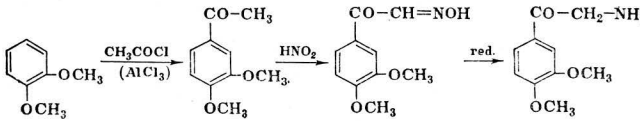
Acid metahemipic



Acid 2,3,4-piridin-tricarboxilic

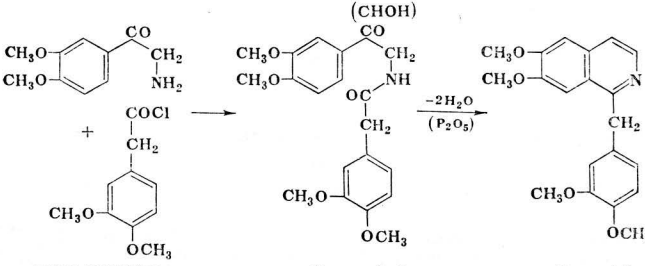
Ultimii doi dintre aceşti compuşi provin, fără îndoială, din cel dintîi, prin oxidare.

Din structura acestor produşi de degradare, rezultă că în molecula papaverinei restul dimetoxibenzilic este legat în poziţia 1 a inelului izochinolinic. Această structură a fost confirmată prin sinteză. ω-Aminoacetoveratrona, necesară pentru această sinteză, a fost preparată pe calea următoare:



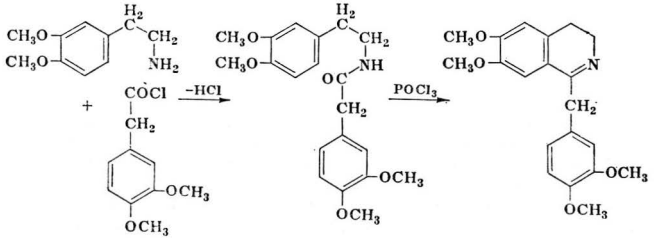
Veratrol — Acetoveratronă — Izonitrozo-acetoveratronă — ω-Amino-acetoveratronă

Prin acilare cu clorura acidului homoveratric se obţine o amino-cetonă acilată. Aceasta, redusă cu amalgam de sodiu, trece în alcoolul respectiv, care se deshidratează, cu P_2O_5, în xilen la fierbere, închizîndu-se inelul izochinolinic:



ω-Aminoacetoveratrona şi clorura acidului homoveratric — Homoveratroil-ω-aminoacetoveratronă — Papaverină

Papaverina are importante aplicaţii medicale şi nu se găseşte în opiu decît în proporţie mică. De aceea a devenit necesară obţinerea sa industrială pe cale sintetică. Unul din procedee porneşte de la homoveratril-amină, care se condensează cu clorura acidului homoveratric, iar intermediarul obţinut se ciclizează (Pictet, 1909). Dihidropapaverina astfel formată se dehidrogenează cu azbest platinat la 200° (Späth, 1927) sau mai bine cu negru de paladiu, folosind drept dizolvant o olefină acceptoare de hidrogen, cum este dihidrofelandrenul:



Homoveratril-amină şi clorura acidului homoveratric

Dihidropapaverină

Papaverina are o acţiune antispastică pe care o exercită nespecific, direct asupra muşchilor netezi (spre deosebire de atropină, care acţionează similar, dar prin intermediul sistemului nervos parasimpatic).

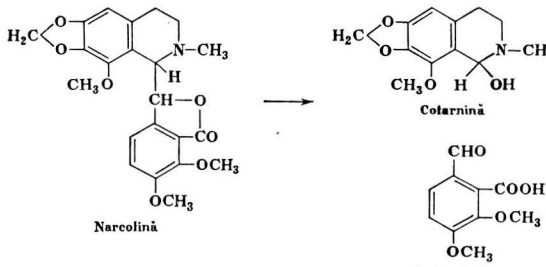
Laudanosina, $C_{21}H_{27}O_4N$, un alcaloid secundar din opiu, este derivatul N-metilat şi tetrahidrogenat în nucleul piridinic al papaverinei. Combinaţia aceasta se poate obţine din clormetilatul papaverinei, prin reducere cu staniu şi acid clorhidric. Produsul acestei sinteze este un racemic; cu ajutorul sării sale cu acidul chinic, el a fost scindat în cei doi enantiomeri. Izomerul dextrogir a fost găsit identic laudanosinei naturale.

Laudanina, $C_{20}H_{25}O_4N$, un alt alcaloid din opiu, se deosebeşte de laudanosină prin aceea că, în locul grupei OCH_3 din poziţia *meta* a nucleului benzilic, conţine o grupă OH. Laudanina este forma racemică. Prin tratare cu diazometan, ea trece în (±)-laudanosină.

Laudanidina este forma levogiră a laudaninei.

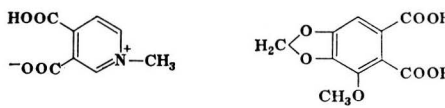
Alcaloizi cu nucleu 1-ftalidizochinolinic. *Narcotina*, $C_{22}H_{23}O_7N$, (p. t. 176°; puternic levogiră), este unul dintre alcalozii principali ai opiului.

Prin oxidare cu acid cromic sau cu acid azotic, narcotina se rupe în *acid opianic* şi în *cotarnină:*



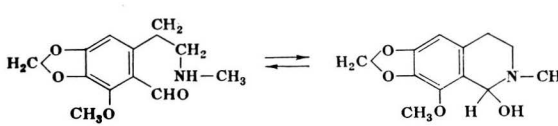
Acidul opianic, acidul dimetoxi-*orto*-ftalaldehidic, $C_{10}H_{10}O_5$, este un acid aldehidic. Structura sa rezultă din reacţia de oxidare, care duce la acidul 3,4-dimetoxi-1,2-ftalic *(acidul hemipic)* şi din reacţia de decarboxilare, prin care se formează *veratrum-aldehida* (3,4-dimetoxibenzaldehida).

Cotarnina, $C_{12}H_{15}O_4N$, dă prin oxidare doi derivaţi: *acidul apofilenic*, care este N-metilbetaina acidului cincomeronic (acidul 3,4-piridin-dicarboxilic) şi *acidul cotarnic*:

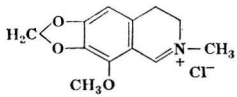


Structura acidului cotarnic rezultă din degradarea sa cu acid iodhidric, care duce la acid galic (hidroliză şi decarboxilare), şi din sinteza sa.

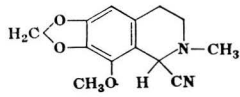
Cotarnina arată o curioasă tautomerie *(tautomerie de inel-catenă)*. Cu unii reactivi se comportă ca şi cum ar avea o grupă aldehidică liberă şi deci o structură aciclică (structură iminoaldehidică), cu alţii dă reacţiile unei pseudobaze ciclice:



Forma aciclică se manifestă în diverse reacții de condensare. Astfel, cu hidroxilamina, cotarnina dă o oximă; cu acetona și cu alți compuși similari, dă produși de condensare de tip crotonic; prin benzoilare se obține un N-benzoil-derivat, în care grupa aldehidică este liberă. Forma ciclică apare în sărurile cotarninei cu acizi. La formarea acestora se elimină apă și cotarnina se comportă ca o pseudobază:



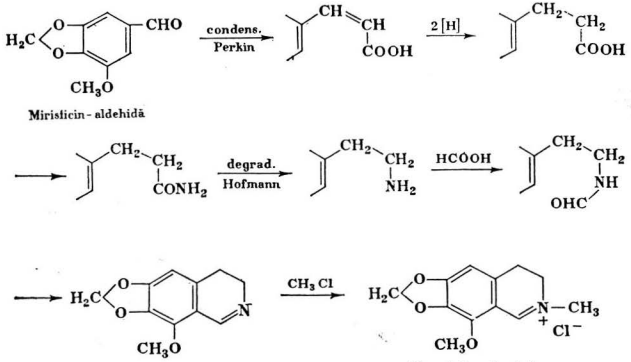
Clorură de cotarnină



Ciancotarnină

Cu baze, clorura de cotarnină regenerează cotarnina; cu cianură de potasiu dă naștere unui nitril, în care grupa CN este legată covalent.

Structura cotarninei, stabilită prin degradările oxidative menționate mai sus și prin reacțiile acestei combinații, a fost confirmată prin diverse sinteze. Una dintre acestea (Decker, 1893) se bazează pe degradarea Hofmann a unei amide și pe o metodă cunoscută de sinteză a ciclului izochinolinic (p. 711). Materia primă este un derivat al aldehidei galice, *miristicin-aldehida:*

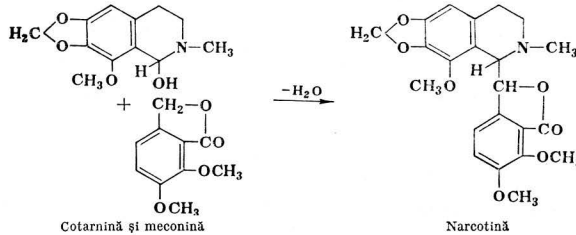


Miristicin-aldehidă

Clorură de cotarnină

Prin hidroliză cu apă la 140°, narcotina dă, alături de acidul opianic, *hidrocotarnina* (un derivat al cotarninei conținînd grupa CH_2 în locul grupei CHOH). Hidrocotarnina ia naștere din narcotină și prin scindare reductivă cu amalgam de sodiu sau cu zinc și acid clorhidric. În locul acidului opianic se obține, în acest caz, *meconina*, lactona hidroxi-acidului corespunzînd acidului opianic (v. tautomeria acestui acid p. 100). Meconina și hidrocotarnina se găsesc și libere în opiu.

Structura narcotinei, așa cum rezultă din reacțiile de degradare de mai sus, a fost confirmată printr-o sinteză simplă, care constă în condensarea cotarninei cu meconină (Perkin jr. și Robinson, 1911):



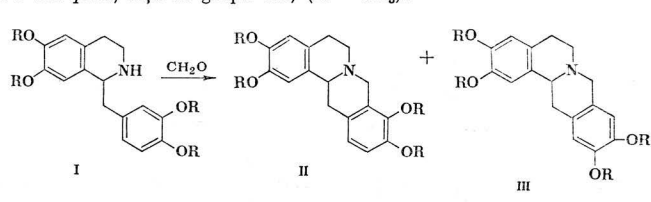
Cotarnină și meconină — Narcotină

Se obține astfel (±)-narcotina *(gnoscopina)*, o combinație care se găsește și în opiu. Cu ajutorul acidului bromcamfor-sulfonic, acest racemic a fost scindat în cele două narcotine optic active.

Narcotina nu are utilizări medicale.

Hidrastina, $C_{21}H_{21}O_6N$, alcaloidul din *Hydrastis canadensis*, este de aproape înrudită cu narcotina, și anume îi lipsește grupa CH_2O din nucleul izochinolinic. Prin oxidare, hidrastina dă acidul opianic și *hidrastinina*, o combinație analoagă cotarninei, dar lipsită de grupa CH_2O.

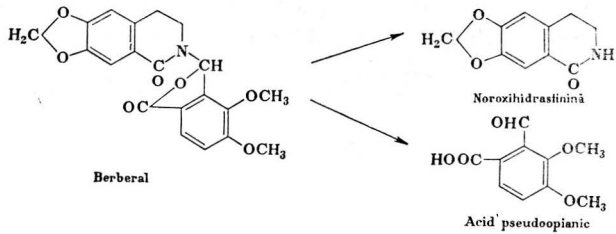
Alcaloizi din grupa berberinei. În multe genuri din familiile papaveraceelor, berberidaceelor, menispermaceelor, ranunculaceelor, rutaceelor și anonaceelor se găsesc, în număr mare, alcaloizi ce ar putea lua naștere dintr-o benzilizochinolină (I), prin condensare cu formaldehidă. Reacția aceasta (realizabilă și *in vitro*) duce la doi compuși izomeri II și III (condensare în *orto* sau *para*, față de grupa OR) (R = CH_3):



I — II — III

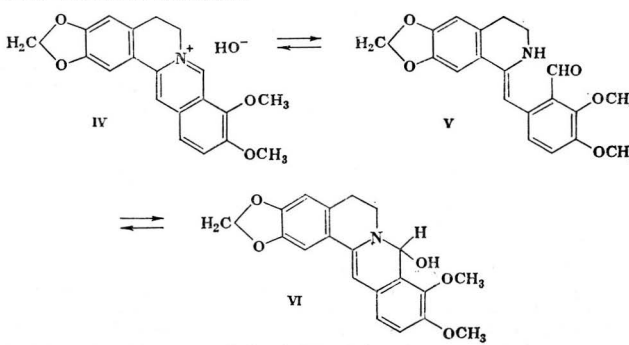
Berberina, $C_{20}H_{19}O_5N$, descoperită în arbustul drăcilă *(Berberis vulgaris)* și apoi în alte plante, dă prin oxidare cu permanganat acidul hemipic. În condiții mai blînde se obțin mai mulți compuși, fără ruperea moleculei (C_{20}). Printre aceștia, cei numiți *oxiberberină* și *berberal* s-au dovedit utili pentru stabilirea structurii. Încălzit cu acid sulfuric diluat berberalul se descompune

în acid pseudoopianic (izomer de poziție al acidului opianic) și în noroxihidrastinină:



Rezultă din aceste reacții de degradare că berberina corespunde structurii II și nu III. Cele două fragmente, noroxihidrastinina și acidul pseudoopianic, încălzite împreună la 180—200°, regenerează berberalul (Perkin jr. și Robinson, 1910).

Structura berberinei este de fapt corect reprezentată numai prin următoarele trei forme tautomere:

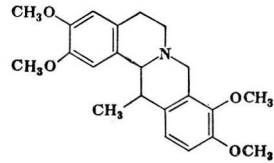


Structura bazei cuaternare de amoniu IV este aceea care apare și în săruri. Forma aldehidică V dă socoteală de o serie de reacții ale berberinei, ca: formarea unei oxime, condensarea cu acetonă și cu cloroform și reacția Cannizzaro, ce are loc la tratarea cu baze concentrate și duce la cantități echimoleculare de *dihidroberberină* și *oxiberberină*. În sfîrșit forma VI, de bază carbinolică sau pseudobază (comparați cu chinolona, p. 704), reprezintă acel tautomer al berberinei care trece prin oxidare în așa-numita oxiberbe-

rină (un compus cu o grupă C=O în locul grupei de alcool secundar din VI).

Berberina este o bază slabă, optic inactivă. Sărurile ei sînt galbene.

Canadina, $C_{20}H_{21}O_4N$, a fost găsită întîi în *Hydrastis canadensis* și mai tîrziu, împreună cu coridalina, în *Corydalis cava* și în alte specii de *Corydalis*. Canadina este izomerul levogir al tetrahidroberberinei; poate fi obținută din berberină, prin reducere și scindare în enantiomeri cu acid bromcamforsulfonic. Prin oxidare, canadina trece în berberină.



Coridalină

Coridalina, $C_{22}H_{27}O_4N$, dextrogiră, a fost izolată din *Corydalis cava* și din alte specii de *Corydalis*. Structura este mult asemănătoare cu a berberinei sau mai exact a canadinei, de care se deosebește prin prezența unei grupe CH_3 la unul din ciclurile saturate și posedă patru grupe metoxil.

Alcaloizii din grupa morfinei. În opiu se găsesc, după cum s-a spus mai sus, în afară de alcaloizii cu schelet de benzilizochinolină, o a doua grupă de alcaloizi, reprezentată prin *morfină*, *codeină* și *tebaină*. Aceștia se deosebesc structural de alcaloizii din grupa papaverinei, deși provin probabil biogenetic din aceștia sau din intermediari comuni.

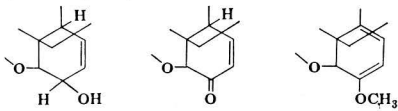
După descoperirea morfinei de către Sertürner (1817) și a codeinei de către Robiquet (1832), stabilirea structurii acestor alcaloizi a ocupat pe mulți cercetători timp de aproape un secol și jumătate. Formula propusă de Robinson (1925) a fost confirmată printr-o sinteză totală de Gates și Tschudi (1951—1956).

Morfina, $C_{17}H_{19}O_3N$, (p.t. 254°; levogiră) este o amină terțiară cu o grupă metil legată de atomul de azot. Unul din cei trei atomi de oxigen aparține unei grupe OH fenolice; datorită acestei grupe, morfina este solubilă în hidroxid de sodiu. Un alt atom de oxigen este al unui alcool secundar, iar cel de-al treilea este chimic indiferent și aparține unui eter. Prezența unei duble legături alifatice se recunoaște prin hidrogenare catalitică.

Codeina, $C_{18}H_{21}O_3N$, (p.t. 155°; levogiră) este eterul monometilic al morfinei la grupa OH fenolică. În consecință, codeina nu este solubilă în hidroxizi alcalini. Grupa alcoolică secundară este însă intactă; prin oxidare se obține o cetonă, *codeinona*. Codeina poate fi obținută din morfină, prin metilare.

Tebaina, $C_{19}H_{21}O_3N$, (p.t. 193°; levogiră) se găsește în opiu numai în cantități mici. Tebaina se desface, prin hidroliză cu acid sulfuric diluat,

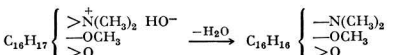
în codeinonă și metanol; de aici rezultă că tebaina este eterul metilic al formei enolice a codeinonei, după cum se arată în următoarele formule parțiale (v. formulele complete, mai departe):



Codeină Codeinonă Tebaină

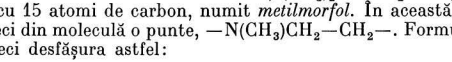
O primă indicație cu privire la structura acestor alcaloizi s-a obținut prin distilarea uscată a morfinei cu pulbere de zinc, o reacție în care se formează fenantren, o dovadă că molecula morfinei conține scheletul fenantrenului.

Această concluzie a fost întărită prin următoarele degradări, efectuate în condiții mai blînde. Prin metilarea codeinei la azot, cu CH_3I, se obține o sare cuaternară; aceasta, supusă unei degradări Hofmann, dă ca produs principal o amină terțiară, *α-metilmorfimetina*, cu același număr de atomi de carbon ca substanța inițială. În această reacție se deschide deci un ciclu, la punctul de sudură al atomului de azot. Reacțiile acestea se pot formula astfel:



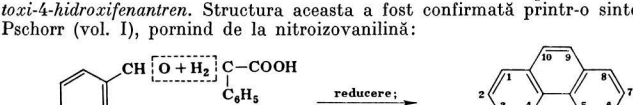
Baza cuaternară a codeinei α-Metilmorfimetină

Prin încălzire cu acid clorhidric sau cu anhidridă acetică, α-metilmorfimetina se desface în *dimetilamino-etanol*, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2OH$, și într-un compus cu 15 atomi de carbon, numit *metilmorfol*. În această reacție s-a eliminat deci din moleculă o punte, $-N(CH_3)CH_2-CH_2-$. Formulele de mai sus se pot deci desfășura astfel:



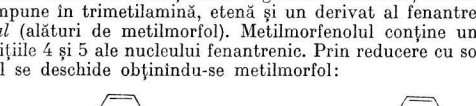
Codeină α-Metilmorfimetină

Cercetarea structurii metilmorfolului a arătat că acest compus este *3-metoxi-4-hidroxifenantren*. Structura aceasta a fost confirmată printr-o sinteză Pschorr (vol. I), pornind de la nitroizovanilină:



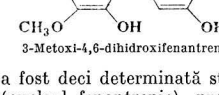
Metilmorfol

Prin eliminarea grupei metil, metilmorfolul a fost transformat în *morfol* (3,4-dihidroxifenantren); prin metilare s-a obținut *dimetilmorfolul* (3,4-dimetoxifenantrenul), care a fost apoi preparat printr-o sinteză similară celei de mai sus. În modul acesta s-au stabilit pozițiile a doi din cei trei atomi de oxigen ai morfinei. Unul din acești atomi de oxigen aparține grupei fenolice a morfinei (apărînd ca grupă CH_3O în codeină), iar celălalt provine din grupa eterică a alcaloidului inițial. Faptul acesta decurge și mai clar din următoarele reacții de degradare. α-Metilmorfimetina se transformă prin încălzire cu hidroxid de sodiu în β-metilmorfimetina, izomeră cu ea, de care se deosebește prin poziția dublei legături alifatice din moleculă. Supusă unei metilări totale la azot și unei degradări Hofmann, această substanță se descompune în trimetilamină, etenă și un derivat al fenantrenului, *metilmorfenolul* (alături de metilmorfol). Metilmorfenolul conține un inel oxidic între pozițiile 4 și 5 ale nucleului fenantrenic. Prin reducere cu sodiu și alcool, acest inel se deschide obținîndu-se metilmorfol:



Metilmorfenol Metilmorfol

Locul celui de-al treilea atom de oxigen al morfinei (grupa HO de alcool secundar) a fost stabilit pornindu-se de la codeinonă. Prin fierbere cu anhidridă acetică, această cetonă se descompune în acetatul dimetilamino-etanolului și în diacetatul 3-metoxi-4,6-dihidroxifenantrenului, a cărui structură a fost determinată prin sinteză:

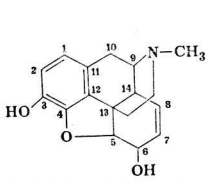


3-Metoxi-4,6-dihidroxifenantren

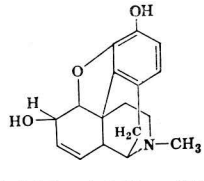
Prin aceste lucrări a fost deci determinată structura unei mari porțiuni din scheletul morfinei (nucleul fenantrenic), precum și pozițiile celor trei atomi de oxigen. Pentru a cunoaște structura completă mai rămînea să se determine: locurile de sudură ale punții $-CH_2-CH_2N(CH_3)-$ și poziția dublei legături. Rezolvarea acestor părți ale problemei s-a dovedit incomparabil mai grea decît prima. Deși cu timpul s-a ajuns să se cunoască un număr mare de transformări chimice ale morfinei, multe dintre acestea sînt neconcludente sau chiar contradictorii în ce privește interpretarea lor pentru stabilirea formulei de structură. Dificultățile întîmpinate se datoresc în parte ușurinței cu care se produc transpoziții moleculare. Așa de exemplu, grupa HO alcoolică poate suferi ușor o deplasare din poziția 6 în 8, cu simultana mutare a dublei legături din 7—8, în 6—7 (transpoziție alilică). O transpoziție de alt

tip are loc la tratarea morfinei cu acizi minerali, o reacție care duce la *apomorfină*.

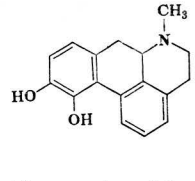
Dintre numeroasele formule ale morfinei, propuse în cursul timpului, una singură dă exact socoteală de toate reacțiile acestui alcaloid (Robinson, 1925). Această formulă a stat la baza unei sinteze generale (v. mai departe); redată în formă puțin deosebită, formula aceasta arată înrudirea structurală cu alcaloizii din grupa benzilizochinolinei.



Morfină (formula Robinson)



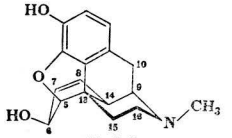
Morfină (formula Robinson altfel scrisă)



Apomorfină

Pornind de la formula lui Robinson, formarea apomorfinei apare ca eliminarea unei molecule de apă, deschiderea punții oxidice și deplasarea punții amino-etanice de la C^{13} la C^{8}; toate aceste reacții sînt determinate de tendința unui inel ciclohexanic de a se aromatiza.

Prin analiză cristalografică cu raze X a fost stabilită configurația absolută a morfinei (Crowfoot-Hodgkin, 1955):

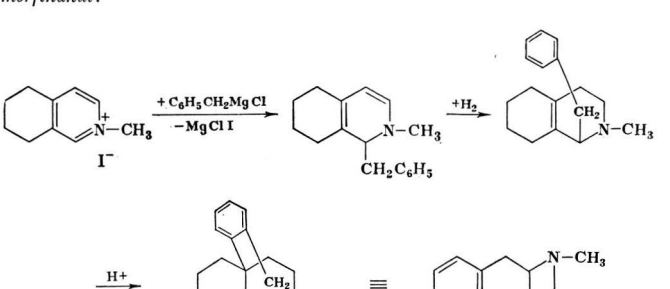


Morfină
(structură stabilită prin raze X)

Atomii scheletului morfinei sînt repartizați, după cum se vede, în două planuri aproximativ perpendiculare, unul cuprinzînd sistemul octahidroizochinolinic, iar celălalt inelul tetralinic și dihidrofuranic. Inelul piperidinic are conformația scaun, iar grupa metil este dirijată către atomul 10. Inelul nesaturat are conformația unei băi plate, ceea ce face ca hidroxilul de la C^{6} să se afle în vecinătatea oxigenului legat ciclic.

Sinteza N-*metilmorfinanului* (R. Grewe, 1948). Compusul de bază (conținînd azot, dar lipsit de oxigen) al alcaloizilor din grupa morfinei, *morfinanul*, metilat la azot, a fost sintetizat pornindu-se de la iodmetilatul 5,6,7,8-tetrahidroizochinolinei. Prin tratare cu clorură de benzil-magneziu, compusul acesta trece în 1-benzil-2-metil-1,2,5,6,7,8-hexahidroizochinolină. După hidrogenarea

unei duble legături, se obține prin ciclizare cu acid fosforic de 65%, N-*metil-morfinanul*:



N-Metilmorfinan

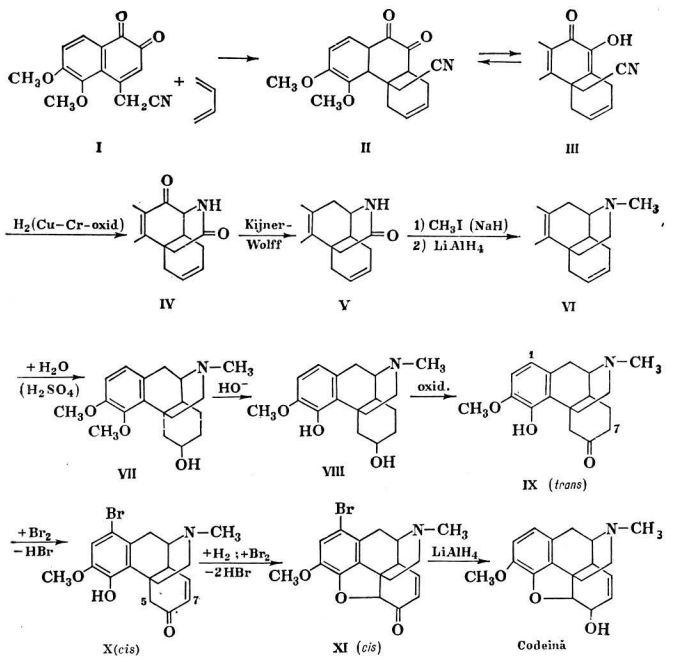
Printr-o metodă similară a fost sintetizată apoi *tetrahidro-desoxicodeina*, obținută prin degradarea codeinei. Aceasta este un derivat al metilmorfinanului, cu o grupă CH_3O în poziția 3 și o grupă OH în poziția 4.

Sinteza totală a morfinei (M. Gates și G. Tschudi, 1956). Materia primă a acestei sinteze este un derivat al 1,2-naftochinonei (I), substituit cu o grupă acetonitrilică în poziția 4 și două grupe metoxil în pozițiile 5 și 6. Prin sinteză dien cu butadienă se obține dicetona II, care reacționează în forma enolică III. Reducerea blîndă a grupei nitril, cu un catalizator de cupru-crom-oxid (27 at; 130°), duce la o amidă, care, prin închiderea simultană a unui ciclu lactamic, duce la IV. Grupa carbonil de la C^{10} este îndepărtată prin metoda Kijner-Wolff, obținîndu-se V, care, după metilare la azot (cu CH_3I în prezență de hidrură de sodiu) și reducerea grupei amidice (cu hidrură de litiu-aluminiu) trece în VI. Compusul acesta, fiind un racemic, a fost scindat cu ajutorul acidului (+)-dibenzoiltartric, în cei doi enantiomeri; enantiomerul dextrogir s-a dovedit identic cu eterul metilic al (+)-β-Δ^6-dihidro-desoxicodeinei, obținut mai de mult din alcaloidul natural. Aceasta constituie prima dovadă exactă a legăturii punții metilamino-etanice la C^{13}, prevăzută de formula Robinson.

Lucrarea a fost apoi continuată cu un compus obținut din tebaină naturală, dar a cărui identitate cu VI a fost exact stabilită. Prin adiție de apă (cu H_2SO_4 dil.), VI a fost transformat în alcoolul VII. Prin încălzire cu hidroxid de sodiu se saponifică specific grupa CH_3O de la C^4, obținîndu-se VIII, care se oxidează dînd cetona IX. Cele două inele ciclohexanice saturate din IX sînt unite între ele în *trans* (*trans*-decalină); în produsul natural aceste inele sînt condensate *cis*. Izomerizarea are loc în cursul unei reacții de dibromurare

(intrarea a doi atomi de brom în pozițiile 1 și 7) urmată de eliminarea unei molecule HBr, din care rezultă X; în acest compus inelele ciclohexanice sînt unite în *cis*. Hidrogenarea dublei legături din X și o nouă dibromurare (în pozițiile 5 și 7), urmată de eliminare de 2 HBr, are drept urmare închiderea ciclului oxidic și introducerea unei duble legături la C^7—C^8 obținîndu-se 1-bromcodeinona (XI). Prin reducere cu hidrură de litiu-aluminiu, se elimină bromul din poziția 1 și totodată se hidrogenează stereospecific grupa cetonică, obținîndu-se codeina. Demetilarea codeinei pentru a obține morfina a fost apoi efectuată după un procedeu cunoscut (prin încălzire cu clorhidrat de piridină).

Sinteza totală a morfinei după Gates-Tschudi



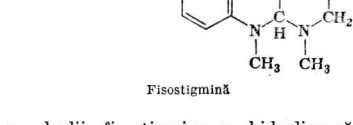
Proprietăți fiziologice. Morfina are asupra sistemului nervos central un efect deprimant, producînd insensibilitate față de durere (efect analgezic); în doză mai mare este un narcotic puternic, putînd duce la pierderea cunoștinței și comă. Efectul deprimant este precedat de o senzație de bună stare. Prin întrebuințare repetată, organismul se obișnuiește cu această otravă, ajungînd să suporte doze mari (morfinism). Intoxicația cronică se manifestă prin slăbire și scăderea facultăților intelectuale. Efecte similare prezintă și derivatul diacetilat al morfinei *(heroina).*

Codeinei îi lipsesc proprietățile narcotice ale morfinei, iar proprietățile analgezice sînt mult diminuate; servește ca medicament contra tusei. Tebaina nu are utilizări medicale, servește însă ca materie primă pentru prepararea unor derivați ai morfinei utilizați în practica medicală.

7. ALCALOIZI CONȚINÎND UN NUCLEU INDOLIC

Un număr mare de alcaloizi conțin un nucleu indolic, de obicei condensat cu alte inele, printre care unul este un al doilea inel heterociclic azotat. Alcaloizii cu nucleu indolic, cum sînt cei din *ergot* și din *rauwolfia*, prezintă o deosebită importanță fiziologică sau ca medicamente.

Alcaloizi cu nucleu indolino-pirolidinic. Fructul viței africane *Physostigma venenosum*, numit *sămînță de calabar*, conține mai mulți alcaloizi printre care *fisostigmina (eserina)*, $C_{15}H_{21}O_2N_3$, este cel mai însemnat. Combinația aceasta conține un nucleu indolic hidrogenat și metilat, condensat cu un nucleu pirolidinic, de asemenea N-metilat (Polonowski, 1916):



Fisostigmină

Prin tratare cu alcalii, fisostigmina se hidrolizează, dînd metilamină, bioxid de carbon și *eserolină*, $C_{13}H_{18}ON_2$, în care grupa CH_3NHCOO este înlocuită prin HO. Structura aceasta a fost confirmată printr-o sinteză (Julian și Pikl, 1935).

Fisostigmina este o otravă puternică. Sămînța de calabar era folosită de populațiile din Africa de vest pentru administrarea „justiției divine";

o substanță cu proprietăți vomitive, conținută în coaja seminței, salvează uneori pe acuzat de la o intoxicare mortală.

Alcaloizi derivînd de la acidul lisergic. *Ergotul* sau *cornul secarei (Secale cornutum)* este sclerotul (micelul) uscat al unei ciuperci parazite ce crește pe diferite graminee, dar mai ales pe secară. Astăzi se obține prin cultură. Din cauza efectului constrictor asupra mușchilor uterului (efect oxitocic), ergotul era utilizat pentru ușurarea nașterilor. Afară de aceasta, ergotul produce o constricție a vaselor sanguine periferice, ce poate duce la cangrena extremităților. O boală epidemică gravă (ergotism), mult răspîndită în evul mediu și la începutul epocii moderne, se datora consumului de făină infectată cu cornul secarei.

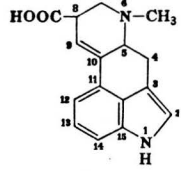
Ergotul conține, în afară de colină, de amino-acizi (tirosină, triptofan, histidină, leucină, acid asparagic, betaină) și de amine biogene (histamină și tiramină), mai mulți alcaloizi. Aceștia sînt greu de izolat în stare pură, din cauza transformărilor pe care le suferă în cursul operațiilor de purificare. De aceea, alcaloizii din ergot, descriși în literatura mai veche, erau produși secundari amorfi sau amestecuri imperfect definite. Izolarea alcaloizilor din ergot în stare pură și stabilirea structurii lor o datorim lucrărilor lui W. A. Jacobs și ale lui A. Stoll (1918—1950).

Cei 12 alcaloizi izolați pînă în prezent din ergot formează șase perechi de compuși izomeri, interconvertibili. Fiecare pereche cuprinde un alcaloid levogir, dotat cu activitate fiziologică, și un izomer dextrogir, fiziologic aproape inactiv. Izomerii dextrogiri se transformă în izomerii levogiri sub acțiunea acizilor slabi (acetic sau fosforic) în soluție etanolică, în timp ce transformarea inversă se produce sub acțiunea alcaliilor în soluție etanolică sau chiar numai la fierbere cu metanol. Izomerii levogiri sînt derivați ai acidului lisergic, iar izomerii dextrogiri sînt derivați ai acidului izolisergic, după cum se va arăta mai departe. Toți alcaloizii din ergot dau prin hidroliză alcalină acid lisergic, alături de alți compuși.

Acidul lisergic, $C_{16}H_{16}O_2N_2$, cristalizat, levogir, este greu solubil în dizolvanții organici neutri, dar ușor solubil în piridină. Prin reducere cu sodiu în alcool amilic, sau catalitic, trece într-un *acid dihidrolisergic*, de unde rezultă prezența unei duble legături alifatice în moleculă. Acidul lisergic conține o grupă metilaminică terțiară și formează săruri cu un echivalent de acid Urmează de aici că cel de-al doilea atom de azot nu are caracter bazic și, cum reacția Zerevitinov arată prezența unui hidrogen activ, este probabil că acest atom de azot este conținut în moleculă sub forma unei grupe NH a unui inel pirolic sau indolic. În același sens pledează și coloratia albastră pe care o dă acidul lisergic (și la fel alcaloizii din ergot) cu *p*-dimetilamino-benzaldehidă (reacție Ehrlich).

Prin topirea acidului dihidrolisergic cu KOH se obține 3,4-dimetilindol, alături de alți compuși. Oxidarea acidului lisergic cu acid azotic duce la un acid tricarboxilic, $C_{14}H_9O_8N$, conținînd o grupă metil legată de azot; acest acid trece prin distilare cu calce sodată în chinolină. Prin oxidare se distruge deci nucleul indolic, iar grupa N-metil trebuie să fie conținută în unul din celelalte două inele ale moleculei. Pe baza acestor reacții s-a ajuns la o formulă a acidului lisergic, diferind de aceea exactă numai prin poziția atribuită dublei legături hidrogenabile (C^5—C^{10}; Jacobs, 1936).

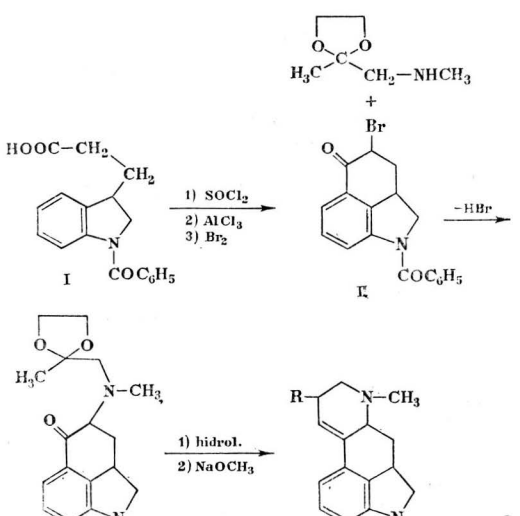
Lucrări ulterioare au arătat că poziția dublei legături este C^9—C^{10}. Acidul lisergic se izomerizează ușor trecînd în *acidul izolisergic*. Acești doi acizi nu sînt izomeri de structură (cum se crezuse), ci stereoizomeri, deosebiți prin poziția grupei carboxil, de o parte, respectiv de alta, a inelului de care este legată. Izomerizarea ușoară se datorește activării atomului asimetric C^8, prin grupa carboxil și dubla legătură 9,10 vecină (racemizare). Molecula mai posedă un al doilea atom de carbon asimetric, C^5 (ceea ce nu ar fi cazul dacă formula cu dubla legătură C^5—C^{10} ar fi cea exactă). În consecință pot exista două perechi de izomeri optic activi: doi acizi lisergici și doi acizi izolisergici, care sînt cu toții cunoscuți (Stoll, 1949).



Acid lisergic

Sinteza totală a acidului lisergic (R. B. Woodward, 1954) a fost efectuată pornindu-se de la acidul N-benzoil-2,3-dihidroindolil-3-propionic (I), care a fost ciclizat prin metoda Friedel-Crafts. Cetona obținută a fost transformată în brom-cetona II care a fost condensată cu etilencetalul N-metilamino-acetonei, obținîndu-se III. Hidroliza, urmată de ciclizare prin condensare crotonică intramoleculară, duce la baza IV (R = >O iar R′ = H). Aceasta dă după acetilare (IV; R = >O; R′ = $COCH_3$), reducere cu hidrură de bor-sodiu (IV; R = OH; R′ = $COCH_3$), tratare cu clorură de tionil (IV; R = Cl; R′ = $COCH_3$) și tratare cu cianură de potasiu, un nitril (IV; R = CN; R′ = $COCH_3$). Prin hidroliza grupelor nitril și acetil și dehidrogenarea pozițiilor

2, 3 cu nichel, s-a obținut acid (±)-lisergic, identic cu produsul obținut din alcaloizii naturali.



Acidul lisergic sintetic, astfel obținut, a fost transformat în ergobasină.

Dietilamida acidului lisergic (LSD), un produs sintetic, este un toxic foarte puternic. În doze de cîteva zecimi de miligram produce halucinații și inconștiență prelungită, ducînd cu timpul la nebunie.

Structura alcaloizilor din ergot. Cele șase perechi de alcaloizi din ergot se împart în trei grupe, ce se diferențiază prin produșii de hidroliză. O primă grupă cuprinde perechea:

ergobasină ⇌ ergobasinină

Ergobasina, $C_{19}H_{23}O_2N_3$, levogiră (descoperită simultan în mai multe laboratoare și numită, de aceea, și *ergometrină* sau *ergonovină*), se găsește în ergot alături de enantiomerul dextrogir *ergobasinina (ergometrinina, ergonovinina)*. Ambii alcaloizi dau prin hidroliză acid lisergic și (+)-2-aminopropanol-(1). Acesta este legat de acid ca amidă, așa că ergobasina și ergo-

basinina corespund următoarei formule (R = restul acidului lisergic, resp. izolisergic):

Cea de-a doua grupă de alcaloizi din ergot, *grupa ergotaminei*, cuprinde perechile:

ergotamină ⇄ ergotaminină ($C_{33}H_{35}O_5N_5$)

ergosină ⇄ ergosinină ($C_{30}H_{37}O_5N_5$)

Aceşti alcaloizi dau prin hidroliză: acid lisergic, amoniac, acid piruvic, L-prolină şi un al doilea amino-acid anume: L-fenilalanină, în cazul ergotaminei, şi L-leucină, în cazul ergosinei.

Cea de-a treia grupă de alcaloizi din ergot, *grupa ergotoxinei*, cuprinde perechile:

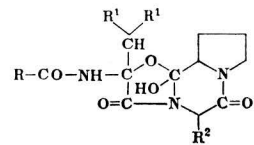
ergocristină ⇄ ergocristinină ($C_{35}H_{39}O_5N_5$)

ergocriptină ⇄ ergocriptinină ($C_{32}H_{41}O_5N_5$)

ergocornină ⇄ ergocorninină ($C_{31}H_{39}O_5N_5$)

Aceşti alcaloizi dau prin hidroliză: acid lisergic, amoniac, acid dimetilpiruvic, L-prolină şi un al doilea amino-acid anume: L-fenilalanină, L-leucină, respectiv L-valină.

Acizii α-cetonici nu sînt conţinuţi în moleculele alcaloizilor ca atare, ci fac parte, împreună cu cei doi amino-acizi, dintr-o structură mai complicată şi neobişnuită (Barger; Jacobs; Stoll):



Ergotamină: R^1 = H; R^2 = C_6H_5—CH_2—

Ergosină: R^1 = H; R^2 = $(CH_3)_2CH$—CH_2—

Ergocristină: R^1 = CH_3; R^2 = C_6H_5—CH_2—

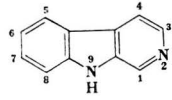
Ergocriptină: R^1 = CH_3; R^2 = $(CH_3)_2CH$—CH_2—

Ergocornină: R^1 = CH_3; R^2 = $(CH_3)_2CH$—

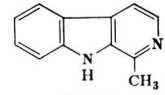
Formula generală a alcaloizilor din ergot (R = restul de acid lisergic)

Alcaloizi indolici cu structură triciclică (nucleu carbolinic). Mai multe grupe de alcaloizi conţin un sistem ciclic compus dintr-un nucleu indolic

condensat cu un nucleu piridinic. Compusul de bază respectiv a fost numit *norharman* sau *β-carbolină*, iar derivatul substituit cu o grupă metil în poziția 1, *harman*. (Numele de α-carbolină revine izomerului cu atomul de azot în poziția 1.)



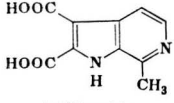
β-Carbolină (norharman)



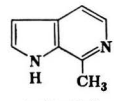
Harman

Printre cei mai simpli alcaloizi cu nucleu carbolinic se numără *harmina*, $C_{13}H_{12}ON_2$, *harmalina*, $C_{13}H_{14}ON_2$ și *harmalolul*, $C_{12}H_{12}ON_2$, izolați din semințele unei plante erbacee, crescînd în stepa Turchestanului *(Peganum harmala)*. Harmina a fost izolată și dintr-o liană sud-americană, numită yage sau caapi *(Anisteria caapi)*.

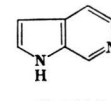
Prin oxidare cu acid cromic, harmina trece în *acidul harminic*, care suferă decarboxilare, la 300°, dînd *apoharmina*. Sistemul ciclic de bază al acestui compus se numește *harmirină*.



Acid harminic

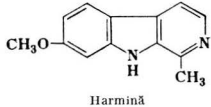


Apoharmină

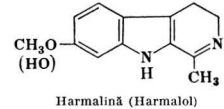


Harmirină

Pe baza acestor reacții de degradare au fost propuse următoarele formule pentru alcaloizii din *Peganum harmala* (Perkin și Robinson, 1919):



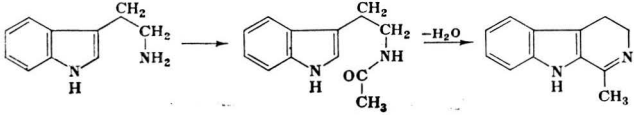
Harmină



Harmalină (Harmalol)

După cum se vede, harmalina este o dihidroharmină și totodată este eterul metilic al harmalolului. Structurile acestea au fost confirmate prin sinteze.

Dihidroharmanul a fost obținut din triptamină, printr-o metodă analoagă sintezei izochinolinei (p. 711):

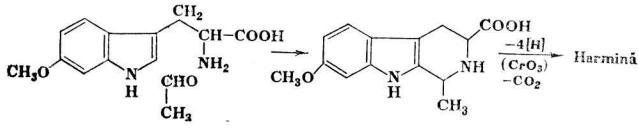


Triptamină

Acetiltriptamină

Dihidroharman

Harmalina și harmina au fost de asemenea obținute sintetic prin aplicarea unor reacții cunoscute. Vom menționa o sinteză constînd în condensarea 6-metoxitriptofanului cu acetaldehidă, în soluție apoasă concentrată, la *pH* 7 (Harvey și Robson, 1938):



Alcaloizi indolici cu structuri tetra- și pentaciclice. Răspîndiți în numeroase plante, aparținînd unor familii botanice diferite, sînt o serie de alcaloizi înrudiți prin structura lor tetra- respectiv pentaciclică. Vom enumera aici numai cîțiva reprezentanți mai importanți ai acestor grupe.

Alcaloizi din yohimbehe. Principalul alcaloid din coaja de yohimbehe (a arborelui *Pausinystalia yohimba*, sinonim cu *Corynanthe yohimbe* din fam. *rubiaceelor*) este *yohimbina*, $C_{21}H_{26}O_3N_2$, p.t. 234°, dextrogiră. Cîțiva alți alcaloizi ce însoțesc alcaloidul principal în coaja de yohimbehe, și sînt izomeri (în majoritate stereoizomeri) cu acesta, sînt: *izoyohimbina*, *aloyohimbina*, *corinantidina (α-yohimbina)*, β-, γ-, δ-*yohimbina* și *pseudoyohimbina*. Din alt arbore *(Pseudocinchona africane)* au fost izolați, în afară de corinantidină, *corinantina*, $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (levogiră), *corinanteina*, $C_{22}H_{26}O_3N_2$ și *corinanteidina*, $C_{22}H_{28}O_3N_2$.

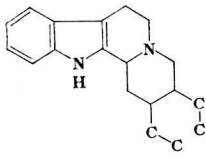
Yohimbina are o acțiune antagonistă adrenalinei asupra sistemului nervos simpatic, provocînd o dilatare a vaselor sanguine periferice, în special a organelor genitale. Coaja de yohimbehe a fost folosită de locuitorii din Camerun și Congo ca afrodisiac.

Alcaloizii din rauwolfia. Din diferite specii de rauwolfia (fam. *apocynaceelor*), în special din *R. serpentina*, crescînd în India, Ceylon, Africa de sud și alte regiuni tropicale, au fost izolați peste 30 alcaloizi, printre care se numără: *ajmalina*, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, *ajmalinina*, $C_{20}H_{26}O_3N_2$, *serpentina*, $C_{21}H_{22}O_3N_2$, de culoare galbenă, *deserpidina*, $C_{32}H_{38}O_8N_2$, *reserpina*, $C_{33}H_{40}O_9N_2$ și *rescinamina*, $C_{35}H_{42}O_9N_2$.

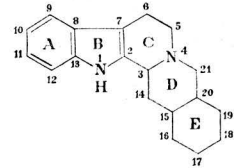
Extractul de rădăcină de rauwolfia este utilizat de secole, în India, ca medicament în stări de supraexcitație nervoasă. Acțiunea farmacologică a acestui extract se datorește ultimilor trei alcaloizi menționați mai sus, în special reserpinei. Acest compus, izolat în 1952, a dobîndit o mare importanță ca medicament hipotensiv și tranchilizant. Reserpina acționează asupra sistemului nervos central.

Alcaloizi din alstonia. Din coaja diferitelor specii de alstonia *(A. constricta, A. scholaris, A. spectabilis)*, folosită în China și în insulele Pacificului ca medicament febrifug, au fost izolați mai mulți alcaloizi printre care cel mai important este *alstonina*, $C_{21}H_{20}O_3N_2$, de culoare galbenă.

Structură. Toţi alcaloizii din această grupă posedă un schelet comun compus din 19 atomi de carbon şi 2 atomi de azot (din care unul aparţine unui nucleu indolic).



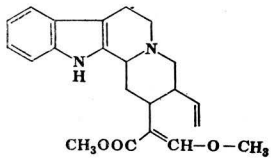
Scheletul alcaloizilor indolici tetra- şi pentaciclici



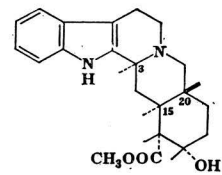
Numerotarea poziţiilor în alcaloizii derivînd de la yohimban şi reserpan

După natura inelului E, alcaloizii aceştia se clasifică în patru subgrupe: *a.* alcaloizi cu inelul E deschis (ex. corinanteina); *b.* alcaloizi cu inelul E carbociclic (ex. yohimbina, reserpina); *c.* alcaloizi cu inelul E heterociclic (ex. δ-yohimbina, alstonina); *d.* alcaloizi cu ciclizare transanulară (şi nucleu indolinic, ex. ajmalina).

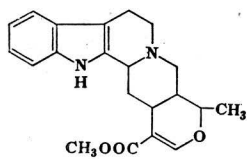
Redăm aici formula cîte unui reprezentant al fiecărei subgrupe şi numai cîteva indicaţii cu privire la metodele utilizate pentru stabilirea structurilor şi configuraţiilor.



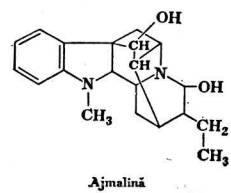
Corinanteină



Yohimbină

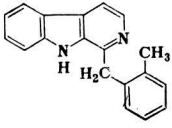


δ-Yohimbină

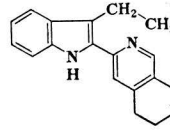


Ajmalină

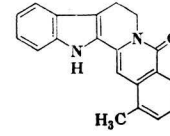
Yohimbina este esterul metilic al unui acid carboxilic, *acidul yohimbic* și mai conține în moleculă o grupă de alcool secundar. Dehidrogenarea cu seleniu (o metodă aplicată întîi în grupa steroidelor) este însoțită de eliminarea grupelor carboxil și hidroxil. Se obțin doi produși principali de degradare, *yobirina* și *tetrabirina* (ultimul nume este o prescurtare a denumirii mai vechi greșite, de tetrahidroyobirină). Structurile acestor compuși au fost confirmate prin sinteze (Clemo, 1946; Julian, 1948). Afară de acești doi produși de degradare se mai formează, la dehidrogenare cu seleniu, un al treilea, *cetoyobirina*, din a cărei structură (Woodward și Witkop, 1955) se deduce clar poziția grupei carboxil (transformată în metil) la inelul E.



Yobirină



Tetrabirină

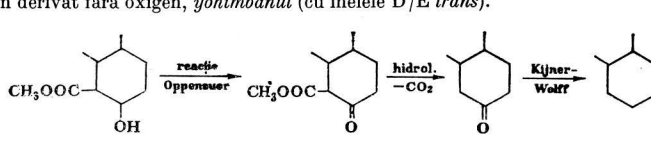


Cetoyobirină

Alstirină

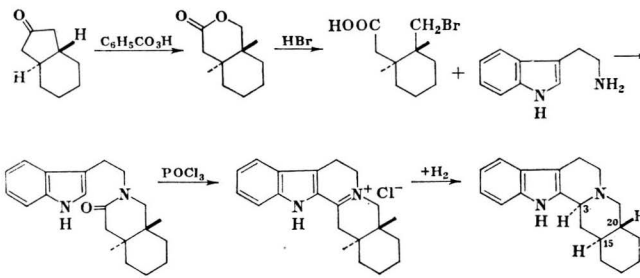
Prin degradare similară cu seleniu a alstoninei și a δ-yohimbinei, s-a obținut un produs de degradare diferit, *alstirina*, în care prezența a două grupe etil, în locul inelului E, se explică prin structura piranică a acestuia.

Grupa carboxil din inelul E al yohimbinei a fost eliminată prin oxidare la un ester β-cetonic care se decarboxilează la hidroliză; se obține astfel un derivat fără oxigen, *yohimbanul* (cu inelele D/E *trans*).



Configurația yohimbanului (la cei 3 atomi de carbon asimetrici ai săi), stabilită prin studiul reacțiilor yohimbinei, a fost confirmată printr-o sinteză

stereospecifică, pornind de la *trans*-hexahidroindan-2-onă. Prin reacție Baeyer-Villiger (vol. I) se deschide inelul ciclopentanic obținîndu-se o lactonă, care trece prin tratare cu HBr într-un derivat *trans*-disubstituit al ciclohexanului. Condensarea cu triptamină, ciclizarea acidă și hidrogenarea compusului cuaternar pentaciclic obținut duce la (±)-yohimban (van Tamelen, 1956):

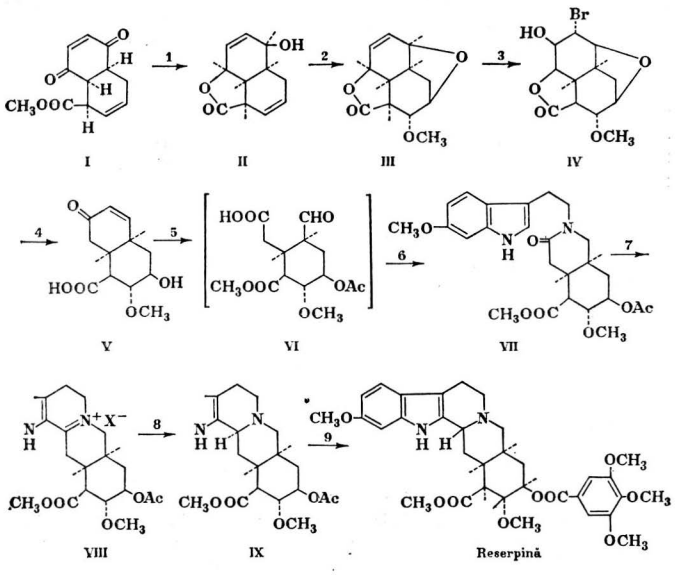


Mai tîrziu a fost realizată și o sinteză totală a yohimbinei (van Tamelen, 1958).

Structura reserpinei a fost stabilită prin metode similare. Prin hidroliză se obține, alături de metanol și de acidul 3,4,5-trimetoxibenzoic, *acidul reserpic*. Oxidarea cu permanganat duce la izolarea unui fragment în care este conservat numai inelul A cu grupa sa metoxil; prin identificarea acestuia s-a dovedit că reserpina derivă de la 6-metoxiindol. Dehidrogenarea reserpinei cu seleniu produce eliminarea tuturor substituenților inelului E și duce la yobirină, același produs de degradare ca cel obținut din yohimbină. În modul acesta a fost stabilită structura pentaciclică a moleculei.

Poziția grupei carbometoxil de la C^{16} a fost determinată în mod similar ca la yohimbină. Prezența unui hidroxil la C^{18} rezultă din faptul că acidul reserpic formează ușor o lactonă (ceea ce dovedește în plus că substituenții la C^{16} și C^{18} sînt în poziție *cis*). La C^{17} trebuie să existe o grupă OCH_3, căci eliminarea sub formă de apă a grupei HO de la C^{18} duce la enol-eterul unui acid β-cetonic. O degradare analoagă celei efectuate la yohimbină dă naștere unui compus fără substituenți oxigenați la inelul E, *reserpanul* (inelele E/D *cis*), care a fost obținut și prin sinteză totală. O serie de reacții de ciclizare internă au lămurit configurațiile celor 6 atomi de carbon asimetrici (din pozițiile 3, 15, 16, 17, 18 și 20) (Schlittler, 1955). În sfîrșit, structura și configurația reserpinei au fost confirmate printr-o sinteză spectaculoasă (Woodward, 1956) redată în schema de la pagina 976.

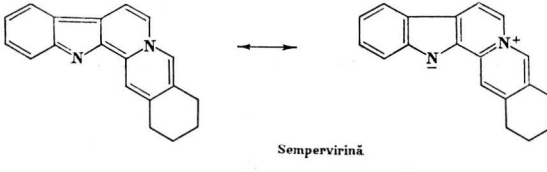
Sinteza totală a reserpinei după Woodward



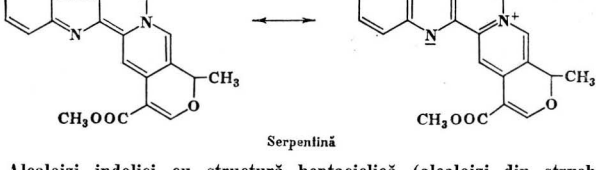
Reactivi și reacții: Compusul I se obține, prin sinteză dien, din *p*-benzochinonă și esterul acidului pentadienoic. —1. Reducere cu $NaBH_4$, apoi cu izopropoxid de aluminiu și izopropanol, după Meerwein-Ponndorf-Verley. — 2. Br și CH_3OH, apoi CH_3ONa. — 3. N-Bromsuccinimidă în H_2SO_4. — 4. CrO_3 și CH_3COOH, apoi Zn și CH_3COOH. — 5. Esterificare cu CH_2N_2; apoi acetilare cu Ac_2O în piridină; oxidarea dublei legături cu OsO_4 și $HClO_3$, urmată de HIO_4. — 6. Esterificare cu CH_2N_2, apoi condensare cu 6-metoxitriptamină, apoi reducerea baze Schiff cu $NaBH_4$. — 7. Ciclizare cu $POCl_3$. — 8. Reducere cu $NaBH_4$ care duce la izoreserpină (epimeră la C^3). — 9. Scindare cu acid di-*p*-toluil-(—)-tartric și continuarea lucrării cu enantiomerul (—); epimerizare la C^3, prin fierbere cu acid pivalic în xilen; eliminarea grupei acetil prin hidroliză și înlocuirea ei cu grupa 3,4,5-trimetoxibenzoil prin tratare cu clorura respectivă.

Alstonina, serpentina și *sempervirina* (un alcaloid izolat din *Gelsemium sempervirens*, crescînd în America de Nord, fam. *loganiaceelor*), toți de culoare galbenă (spre deosebire de ceilalți alcaloizi ai acestei grupe, incolori) posedă un interesant sistem ciclic aromatic cu caracter amfionic, datorit tendinței

nucleului indolic și al inelului piridinic vecin de a adopta stare aromatică (Marion; Woodward, 1949):



Sempervirină



Serpentină

Alcaloizi indolici cu structură heptaciclică (alcaloizi din strychnos). Semințele și frunzele de turta-lupului *(Strychnos nux vomica)* conțin doi alcaloizi principali, *stricnina*, $C_{21}H_{22}O_2N_2$ și *brucina*, $C_{23}H_{26}O_4N_2$, precum și *vomicină*, *α-colubrină* și *β-colubrină*, care apar în cantitate mică.

Stricnina este o otravă extrem de puternică; ea acționează asupra sistemului nervos central, producînd convulsii tetaniforme ale mușchilor. Se utilizează pentru stîrpirea animalelor nocive.

Deși stricnina este cunoscută de mult și ușor de obținut în mari cantități, stabilirea structurii ei a întîmpinat greutăți neobișnuite. Cu această problemă s-au ocupat îndeosebi H. Leuchs (după 1908); R. Robinson (după 1909) și H. Wieland (după 1929). Dificultățile provin din faptul că molecula, cu cele șapte cicluri ale ei, nu suferă descompuneri simple, în două sau trei componente ușor de identificat.

Stricnina este o bază tare, monoacidă; cel de-al doilea atom de azot, nebazic, este conținut în moleculă sub forma unei grupe amidice NH—CO. Prezența acestei grupe explică rezultatul hidrolizei bazice, care duce la *acidul stricnic*, $C_{21}H_{24}O_3N_2$, conținînd grupele N (tert.), NH și COOH. Cum prin această hidroliză nu se produce o rupere a moleculei, urmează că grupa NH—CO face parte dintr-un ciclu. Acest ciclu se închide ușor la loc, cu recuperarea stricninei. Cel de-al doilea atom de oxigen, de asemenea inert, aparține unui eter. Prezența unui nucleu indolic în molecula stricninei a fost dovedită prin oxidare cu acid azotic, care duce la acid picric, acid 3,5-dinitrobenzoic și la acidul 5,7-dinitroindol-2-carboxilic. În alte condiții se obține un derivat al hexahidrocarbazolului.

Pe baza reacțiilor de degradare sistematică efectuate s-a stabilit formula de structură a stricninei (R. Robinson, 1946) (fig. 54*a*). Brucina este o dimetoxi-

stricnină (cu grupele CH_3O în pozițiile 2,3). (Punctele negre în formula 54*a* reprezintă, după o convenție propusă de Linstead, atomii de carbon purtînd atomi de hidrogen dirijați deasupra planului inelului.)

Formula stricninei a fost stabilită și prin analiză cristalografică, a unor săruri ale ei, cu raze X (Bijvoet și, independent, Robertson, 1950; fig. 54*b*). Rezultatul acestei cercetări coincide cu cel atins pe cale chimică.

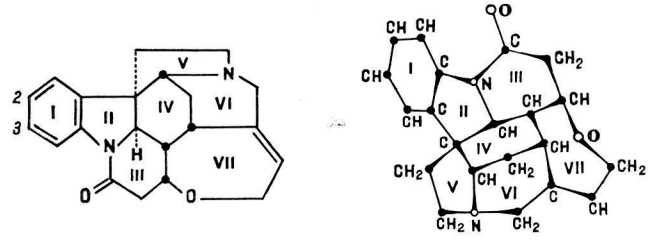


Fig. 54. Structura stricninei: *a*. determinată chimic; *b*. determinată prin analiză cristalografică cu raze X.

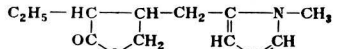
O sinteză totală a stricninei, în circa 30 de trepte, a fost realizată, cu o artă desăvîrșită, de Woodward și colab. (1954).

8. ALCALOIZI CU NUCLEU IMIDAZOLIC

Alcaloizii de jaborandi. Frunzele plantei sud-americane *Pilocarpus jaborandi* și *P. microphyllus* conțin patru alcaloizi, dintre care *pilocarpina*, $C_{11}H_{16}O_2N_2$, dextrogiră și stereoizomerul ei, *izopilocarpina*, sînt cei mai importanți.

Principala acțiune fiziologică a pilocarpinei constă în activarea secreției glandelor salivare, sudoripare, lacrimale etc. Efectul acesta este deci antagonist celui produs de atropină. Se utilizează ca medicament, în oftalmologie.

Prin reacții de degradare sistematică s-a stabilit următoarea structură a pilocarpinei:

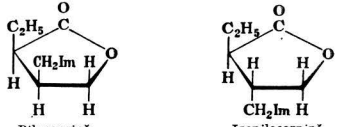


Pilocarpină

Molecula pilocarpinei se compune, după cum se vede, dintr-un inel imidazolic și un inel lactonic, unite printr-o grupă CH_2.

Pilocarpina se transformă ușor, sub acțiunea acizilor sau a bazelor, în izopilocarpina, mai stabilă. Izomeria celor doi alcaloizi este o izomerie

cis-trans, datorită celor doi atomi de carbon asimetrici din inelul lactonic (Langenbeck, 1924). Pilocarpina are configurația *cis*, iar izopilocarpina configurația *trans* (Preobrajenski, 1936):

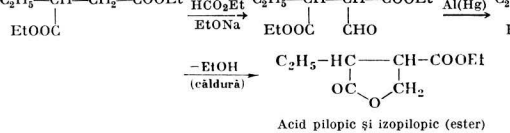


Pilocarpină Izopilocarpină

(Im = 1-metil-4-imidazolil)

Prin oxidare cu permanganat se obțin, printre alți produși de oxidare, *acidul pilopic* și stereoizomerul său, *acidul izopilopic* (Jowett; Pinner, 1900).

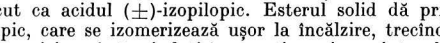
Sintezele acizilor pilopic și izopilopic au fost efectuate pornindu-se de la esterul acidului etilsuccinic (Cicibabin și Preobrajenski, 1930):



Acid pilopic și izopilopic (ester)

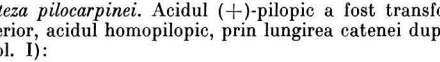
Esterul astfel obținut este un amestec a două forme racemice, una lichidă, alta solidă. Prin hidroliza celei dintîi se obține un acid stabil la încălzire, recunoscut ca acidul (±)-izopilopic. Esterul solid dă prin hidroliză acidul (±)-pilopic, care se izomerizează ușor la încălzire, trecînd în forma stabilă. Ambii racemici au fost scindați în enantiomeri cu ajutorul sărurilor de strichnină.

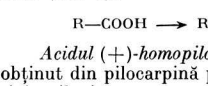
Sinteza pilocarpinei. Acidul (+)-pilopic a fost transformat în omologul său superior, acidul homopilopic, prin lungirea catenei după o metodă cunoscută (vol. I):



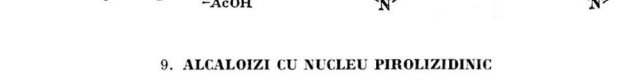
Acidul (+)-homopilopic astfel obținut s-a dovedit a fi identic cu produsul obținut din pilocarpină prin oxidare cu permanganat (alături de acizii pilopic și izopilopic).

Clorura acidului (+)-homopilopic dă prin tratare cu diazometan și apoi cu acid acetic, acetatul unei hidroxi-cetone:





Acesta a fost apoi condensat cu formaldehidă și amoniac, în prezența acetatului de cupru, închizîndu-se inelul imidazolic. Metilarea la azot duce apoi la (+)-pilocarpină, identică cu alcaloidul natural:



9. ALCALOIZI CU NUCLEU PIROLIZIDINIC

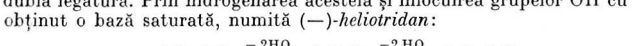
Genul *Senecio* (familia compoziteelor) cuprinde peste 1200 specii de plante, dintre care majoritatea conțin alcaloizi înrudiți prin structura lor și caracterizați printr-un nucleu pirolizidinic („alcaloizi de senecio"). Alcaloizi cu structură mult asemănătoare se găsesc în plante din genurile *Heliotropium*, *Trachelanthus* și *Trichodesma* (fam. boraginaceelor) și din genul *Crotalaria* (fam. leguminoaselor).

Același alcaloid se întîlnește adesea în mai multe specii aparținînd aceluiași gen, iar aceeași specie conține de obicei mai mulți alcaloizi. Din cauza proprietăților lor mult asemănătoare, izolarea alcaloizilor în stare pură reușește de multe ori numai prin cromatografie.

Alcaloizii cu nucleu pirolizidinic sînt toxici pentru mamifere, în consecință și plantele care îi conțin sînt otrăvitoare pentru vite. Pînă astăzi, alcaloizii din această clasă nu au găsit aplicații terapeutice.

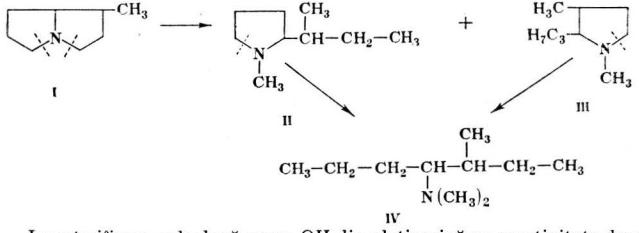
Numărul alcaloizilor cu nucleu pirolizidinic, identificați pînă în prezent, trece de 50 și probabil va mai crește. Toți alcaloizii din această grupă sînt esteri, care dau prin hidroliză hidroxi-amine terțiare biciclice cu un atom de azot și două grupe hidroxil, numite *necine*, și acizi mono- sau dicarboxilici, numiți *acizi necici*. Problema structurii alcaloizilor pirolizidinici prezintă deci trei aspecte: 1. structura necinelor; 2. structura acizilor necici; 3. structura alcaloizilor.

Structura necinelor. Alcaloidul *heliotrina*, din *Heliotropium lasiocarpum*, dă prin hidroliză necina $C_8H_{13}O_2N$, numită *heliotridină*. Aceasta conține două grupe OH, un atom de azot terțiar de care nu este legată o grupă alchil și o dublă legătură. Prin hidrogenarea acesteia și înlocuirea grupelor OH cu H s-a obținut o bază saturată, numită (—)-*heliotridan*:



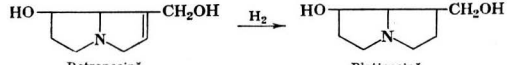
Retronecina, obținută prin hidroliză bazică din alcaloidul *retrorsină* (din *Senecio retrorsus*), are aceeași formulă ca heliotridina dar proprietăți puțin diferite de ale acesteia, de unde s-a dedus că este un stereoizomer al ei (Barger, 1935). Tratată la fel ca heliotridina, retronecina trece de asemenea în (—)-heliotridan (Konovalova și Orekov, 1937). *Platinecina*, obținută din alcaloidul *platifilină* (din *Senecio platyphyllus*), conține, ca și celelalte două necine, un atom N și două grupe HO, dar nu conține dubla legătură; prin eliminarea grupelor OH trece de asemenea în (—)-heliotridan.

(—)-Heliotridanului i s-a atribuit structura unei *metilpirolizidine* (I), cu poziția grupei metil încă nedeterminată (Menșikov, 1933). Este de remarcat că substanța de bază, pirolizidina (v. acolo), era încă necunoscută la acea dată. Structura (—)-heliotridanului a fost stabilită prin degradare Hofmann, urmată de metilare la azot și hidrogenarea dublei legături formate. Se obțin astfel două pirolidine optic active (II și III), care dau ambele, prin metilare, degradare Hofmann și hidrogenare, aceeași amină alifatică IV, a cărei structură a fost apoi stabilită prin sinteză. De aci rezultă că (—)-heliotridanul are structura I, a unei 1-metilpirolizidine:



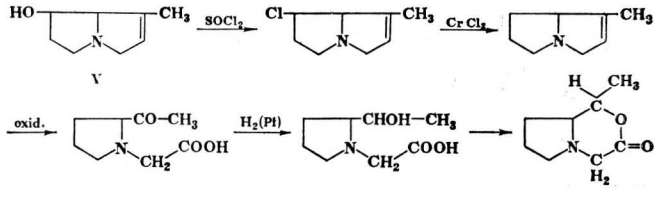
I II III IV

La esterificare, cele două grupe OH din platinecină au reactivitate deosebită. Cea mai reactivă aparține unui alcool primar căci trece (după protejarea sau eliminarea celeilalte grupe OH), prin oxidare, într-o grupă carboxil; cealaltă grupă OH aparține unui alcool secundar. Reactivitatea deosebită a grupei OH primare din retronecină este explicabilă prin poziția ei alilică. Retronecina trece prin hidrogenare în platinecină. S-a ajuns astfel la următoarele formule pentru aceste două necine:



Retronecină Platinecină

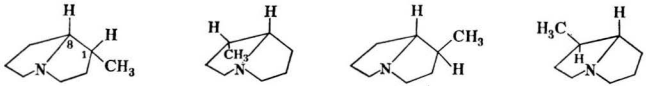
Grupa CH_2OH din retronecină a fost transformată într-o grupă CH_3 (prin protejarea grupei OH secundare, înlocuirea grupei OH primare cu Cl și reducere). Compusul V astfel obținut a fost supus următoarelor transformări, care confirmă poziția dublei legături (Adams, 1942):



V

Configurația sterică a principalelor necine este cunoscută în linii largi. Din cauza structurii tetraedrice a atomului C^8, planurile celor două inele ale nucleului pirolizidinic formează între ele un unghi. Atomul H de la C^8 este orientat înspre partea exterioară, *exo*, a moleculei.

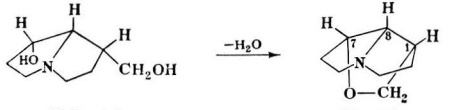
1-Metilpirolizidina posedă doi atomi de carbon asimetrici, C^8 și C^1; pot exista deci două perechi de enantiomeri, formînd doi racemici (N. J. Leonard, 1949):



(−)-Heliotridan (+)-Heliotridan (−)-Pseudoheliotridan (+)-Pseudoheliotridan

Acești racemici au fost preparați sintetic pe diferite căi. Una din formele levogire s-a dovedit identică cu (—)-heliotridanul obținut din necinele naturale.

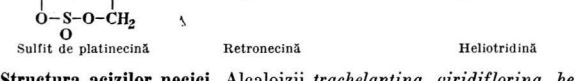
Platinecina elimină ușor o moleculă de apă (cu $POCl_3$) și trece într-un eter ciclic intern, stabil. După cum se constată ușor prin considerarea modelelor stereochimice, acest compus nu poate avea decît o singură configurație, anume cu atomul H de la C^8 în *trans* față de puntea oximetilenică C^1—C^7:



Platinecină Eter ciclic

Urmează de aici că grupa CH_2OH din platinecină și grupa CH_3 din heliotridan, care provine din ea, au aceeași configurație *endo*. În pseudoheliotridan, grupa CH_3 de la C^1 are configurația *exo*.

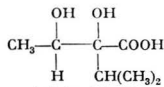
Platinecina, tratată cu clorură de tionil, dă un ester ciclic intern al acidului sulfuros (v. formula); acesta conține o punte C^1—C^7 similară aceleia din eterul ciclic. Prin hidroliza acestui ester se regenerează platinecina. Grupa OH de la C^7 are deci aceeași configurație *endo* ca grupa CH_2OH de la C^1. După cum s-a arătat mai sus, platinecina se formează din retronecină printr-o reacție care nu poate schimba configurația atomului C^7. Grupa OH de la C^7 din retronecină are deci aceeași configurație *endo* ca în platinecină. În schimb heliotridina dă prin hidrogenare catalitică așa-numitul dihidroxiheliotridan, stereoizomer cu platinecina. Acesta nu dă un eter intern cu $POCl_3$ și nu formează un ester cu $SOCl_2$. S-a dedus de aici (și din alte transformări) că grupa OH de la C^7 în heliotridină are configurație *exo*.



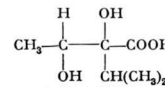
Sulfit de platinecină Retronecină Heliotridină

Structura acizilor necici. Alcaloizii *trachelantina*, *viridiflorina*, *heliotrina*, *lindaflorina* și alții (din plante aparținînd familiei boraginaceelor) dau prin hidroliză *acizi monocarboxilici*.

Din primii doi alcaloizi, menționați mai sus, au fost izolați *acidul trachelantic* și *acidul viridifloric*; aceștia sînt stereoizomeri *treo-eritro*, cu următoarele structuri (Menșikov, 1941, 1947):



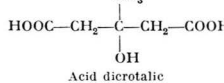
Acid trachelantic



Acid viridifloric

Acidul heliotric din heliotrină este eterul metilic, la grupa OH din poziția β, a acidului trachelantic. Structurile acestea au fost confirmate prin sinteză (Adams; Warren, 1952). Se va observa structura izoprenică a acestor acizi.

Cel mai simplu acid dicarboxilic, izolat dintr-un alcaloid pirolizidinic, este *acidul dicrotalic* (acid β-hidroxi-β-metilglutaric), obținut (alături de retronecină) din *dicrotalină*, alcaloidul din *Crotalaria dura* și *C. globifera* (sinteza: Adams, 1953):



Acid dicrotalic

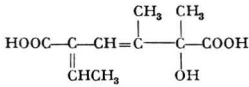
Descoperirea acestui acid în plante prezintă interes fiindcă el este înrudit cu acidul mevalonic, un intermediar esențial în biosinteza compușilor cu schelet poliizoprenic (v. p. 905).

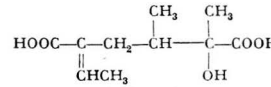
Unii alcaloizi de senecio dau prin hidroliză, pe lîngă necine, *acizi dicarboxilici* cu 10 atomi de carbon. Examinarea formulelor brute arată că acești acizi diferă între ei prin numărul dublelor legături și al grupelor OH, după cum se poate vedea în cazul următorilor acizi necici (primii patru izolați din *Senecio longilobus*, al cincilea din *S. retrorsus*):

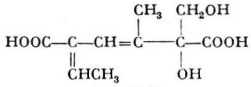
$C_{18}H_{23}O_5N$ α-Longilobină	⟶ $C_{10}H_{14}O_5$ Acid α-longinecic	(2 C=C; 1 OH)
$C_{18}H_{25}O_5N$ Senecionină	⟶ $C_{10}H_{16}O_5$ Acid senecic	(1 C=C; 1 OH)
$C_{18}H_{25}O_6N$ β-Longilobină	⟶ $C_{10}H_{16}O_6$ Acid β-longinecic	(1 C=C; 2 OH)
$C_{18}H_{23}O_6N$ Rideliină	⟶ $C_{10}H_{14}O_6$ Acid ridelic	(2 C=C; 2 OH)
$C_{18}H_{25}O_6N$ Retrorsină	⟶ $C_{10}H_{16}O_6$ Acid retronecic	(1 C=C; 2 OH)

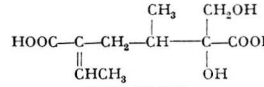
Lucrările pentru stabilirea structurii (Warren; Adams, 1949) au arătat că toți acești acizi necici (și alți cîțiva) posedă același schelet, diferențiindu-se, așa cum s-a mai spus, prin numărul și pozițiile grupelor OH și ale

dublelor legături (în unele cazuri şi prin izomerie *cis-trans*). Pentru exemplificare se redau formulele citorva acizi necici:


Acid α-longinecic

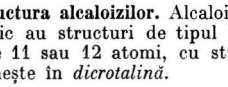

Acid senecic

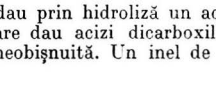

Acid ridelic


Acid retronecic

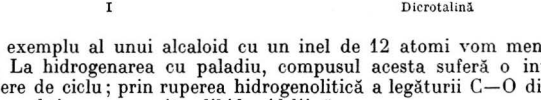
Configuraţiile dublelor legături C=C şi ale atomilor de carbon asimetrici sînt în parte cunoscute.

Structura alcaloizilor. Alcaloizii care dau prin hidroliză un acid monocarboxilic au structuri de tipul I; cei care dau acizi dicarboxilici conţin inele de 11 sau 12 atomi, cu structură neobişnuită. Un inel de 11 atomi se întîlneşte în *dicrotalină*.


I


Dicrotalină

Ca exemplu al unui alcaloid cu un inel de 12 atomi vom menţiona *rideliina*. La hidrogenarea cu paladiu, compusul acesta suferă o interesantă deschidere de ciclu; prin ruperea hidrogenolitică a legăturii C—O din poziţia alilică, se obţine aşa-numita *dihidrorideliină:*


Rideliină Dihidrorideliină

Reacţia aceasta a servit la stabilirea structurii acestui alcaloid: prin oxidarea dihidrorideliinei cu tetraacetat de plumb se elimină un mol CO_2

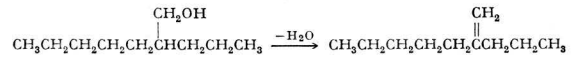
(o reacție specifică a α-hidroxi-acizilor). Urmează de aici că în rideliină, acidul ridelic este legat prin grupa α-hidroxi-carboxilică de grupa de alcool primar a retronecinei.

10. ALCALOIZI CU NUCLEU CHINOLIZIDINIC

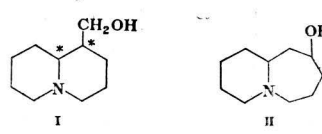
Așa-numiții *alcaloizi de lupinee* se găsesc în mai multe genuri din familia leguminoaselor, subfamilia papilionaceelor, de ex. în niprală *(Lupinus luteus)* și în alte specii de *Lupinus*, în salcîmul galben *(Laburnum vulgare)*, în *Spartium scoparium* etc., dar au fost găsiți și în plante din familiile chenopodiaceelor, berberidaceelor și papaveraceelor. Toți conțin nuclee de *chinolizidină* (v. acolo). Acest sistem ciclic a fost de fapt descoperit în alcaloizii de lupinee (vezi mai sus un caz similar la alcaloizii de senecio).

Au fost izolați pînă în prezent vreo 50 de alcaloizi de lupinee, printre care cei mai răspîndiți sînt: *lupinina*, *citisina* și *sparteina*. Alcaloizii din lupinee sînt toxici; sparteina are aplicații în medicină.

Lupinina, $C_{10}H_{19}ON$, p. t. 69°; lichid p. f. 270°, levogiră, a fost izolată în 1835; formula moleculară a fost determinată de Willstaetter și Fourneau (1902), care au stabilit că molecula conține două cicluri cu un atom de azot comun, căci sînt necesare trei degradări Hofmann (trei metilări totale, tratări cu oxid de argint și descompuneri termice consecutive) pentru a se obține trimetilamină și un alcool nesaturat. Această degradare a fost repetată de Karrer (1928), cu diferența că, după fiecare treaptă a degradării, produsul a fost hidrogenat. Structura alcoolului saturat, astfel obținut, a fost stabilită prin deshidratare și ozonizare; aceasta din urmă duce la *n*-amil-*n*-propilcetonă:



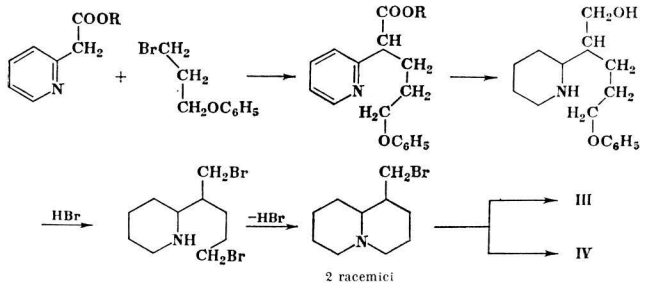
De aici urmează că lupinina are una din următoarele două structuri:



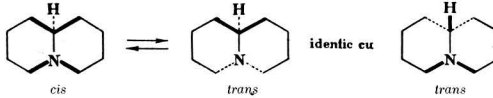
I II

Alegerea s-a făcut pe baza unei sinteze pornind de la esterul acidului piridin-2-acetic, care a fost transformat, cu potasiu metalic, într-un derivat potasic și apoi condensat cu 1-brom-3-fenoxipropan. Prin reducere cu sodiu și alcool și tratare cu HBr, conc., se obține 1-brommetil-chinolizidina, sub forma unui amestec a doi racemici. Aceștia au fost separați prin cristalizare

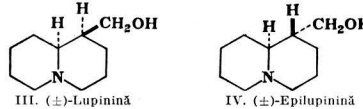
fracționată și transformați, prin hidroliză, în cei doi stereoizomeri III și IV (Clemo, 1937):



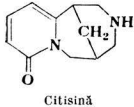
Stereochimia acestor compuși este remarcabilă prin faptul că sistemul ciclic de bază al lupininei, *norlupinanul* sau chinolizidina (care se obține ușor din lupinină), nu prezintă o izomerie *cis-trans* de tipul celei întîlnite la decalină (vol. I), fiindcă atomul de azot își schimbă cu mare ușurință configurația:



Molecula lupininei (formula I) conține doi atomi de carbon asimetrici; sînt deci posibili patru izomeri optic activi sau doi racemici, corespunzînd formulelor III și IV:

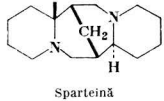


Citisina, $C_{11}H_{14}ON_2$, conține doi atomi de azot, dintre care unul are funcție de amină secundară. Cel de-al doilea atom de azot este terțiar, iar oxigenul este inert. Compusul are caracter aromatic, căci poate fi bromurat și nitrat. Prin reacții de degradare sistematică s-a stabilit alăturata formulă de structură (Ing; Späth; Galinovsky; 1932—1952) care a fost confirmată prin două sinteze (van Tamelen, 1955; Bohlmann, 1956).

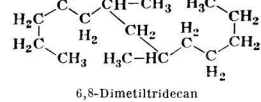


Citisină

Sparteina, $C_{15}H_{26}N_2$, lichid cu p. f. 326°, a fost găsită în natură, atît într-o formă dextrogiră cît și într-o formă levogiră. Prin metilare totală și degradare Hofmann în șase trepte (Moureu, 1905—12) urmată de hidrogenare catalitică după fiecare treaptă (Karrer, 1930), s-a obținut un pentadecan, $C_{15}H_{32}$, a cărui structură de 6,8-dimetiltridecan a fost exact stabilită prin sinteză (Schirm, 1942). Formula corectă a sparteinei a fost propusă de Clemo (1933).



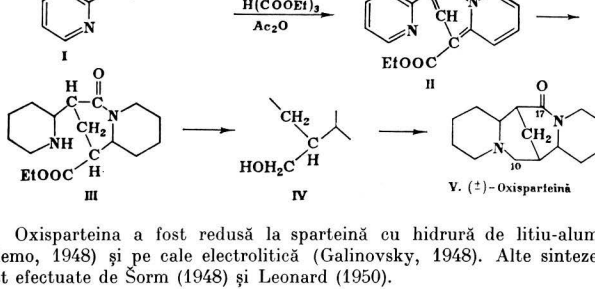
Sparteină



6,8-Dimetiltridecan

Sparteina este rezistentă la oxidarea cu permanganat. Prin oxidare cu fericianură de potasiu dă naștere unui compus care a fost numit oxisparteină, deși numele corect ar fi mai degrabă oxosparteină.

(±)-*Oxisparteina* (V) a fost sintetizată de Clemo (1936), prin condensarea esterului acidului piridin-2-acetic (I), cu ortoformiat de etil, în prezența anhidridei acetice; se obține un compus triciclic (II), care a fost întîi hidrogenat cu PtO_2 (III) și apoi redus după Bouveault (IV); după transformarea grupei CH_2OH în CH_2Br și ciclizare cu KOH, se obține V:

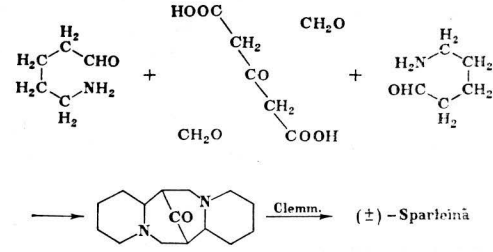


I II III IV V. (±)-Oxisparteină

Oxisparteina a fost redusă la sparteină cu hidrură de litiu-aluminiu (Clemo, 1948) și pe cale electrolitică (Galinovsky, 1948). Alte sinteze au fost efectuate de Šorm (1948) și Leonard (1950).

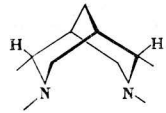
Interesantă este o sinteză a (±)-sparteinei „în condiții fiziologice". Aldehida δ-aminovalerianică (un produs de degradare biochimică a lisinei) se condensează cu acid aceton-dicarboxilic, în soluție apoasă diluată, la *pH* 13; se aduce apoi *pH*-ul la 8 și se adaugă formaldehidă. 8-Oxosparteina astfel

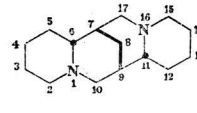
obținută se reduce prin metoda Clemmensen (Anet, Hughes și Ritchie, 1950):



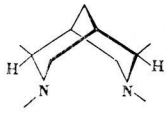
(—)-Sparteina, identică produsului natural, a fost obținută, alături de enantiomerul dextrogir, prin scindarea (±)-sparteinei cu ajutorul acizilor (—)- și (+)-β-camforsulfonic și pe alte căi pornind de la (±)-oxisparteină.

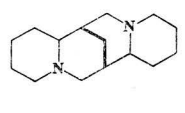
Stereochimia alcaloizilor din grupa sparteinei. Un compus cu scheletul sparteinei posedă patru atomi de carbon asimetrici, la C^6, C^7, C^9 și C^{11}. Configurațiile atomilor C^7 și C^9 sînt interdependente, deoarece acești atomi sînt legați prin puntea C^8, care nu poate lega decît două poziții *cis*. Stereoizomerii posibili sînt deci determinați de configurațiile atomilor de hidrogen de la C^6 și C^{11}, care pot fi *cis* sau *trans* față de puntea C^8. Sînt posibile patru combinații: *cis-cis*, *trans-trans*, *cis-trans* și *trans-cis*. Ultimele două ducînd însă la formule de configurație identice, sînt posibili trei diastereoizomeri, fiecare din ei fiind un racemic scindabil în doi enantiomeri. În următoarele formule spațiale, inelele marginale sînt numai indicate:



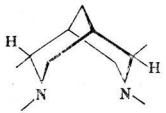


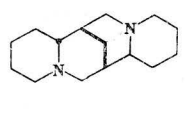
C^6*cis*-C^{11}*cis*
Genisteină
(α-Izosparteină)





C^6*trans*-C^{11}*trans*
Spartalupină
(β-Izosparteină)



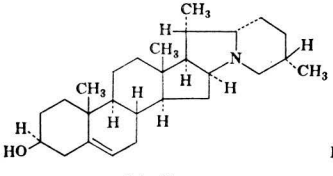


C^6*cis*-C^{11}*trans*
Sparteină

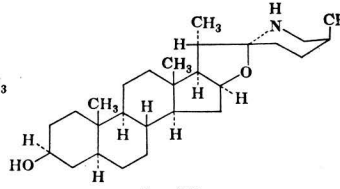
(—)-*Genisteina* a fost izolată din *Cytisus scoparius* și din *Lupinus caudatus*, iar *spartalupina* din *Lupinus andersonii* și din alte plante din familia leguminoaselor-papilionaceelor.

11. ALCALOIZI CU NUCLEU STEROIDIC

Din solanacee, cum sînt cartoful *(Solanum tuberosum)*, pătlăgica roşie *(Solanum lycopersicum)* şi alte specii înrudite, au fost izolate mai multe glicozide ale căror agliconi conţin molecule de 27 atomi de carbon şi un atom de azot. Toate posedă scheletul colesterolului şi o grupă HO în poziţia 3 a acestuia. Plantele tinere de cartofi sînt în special bogate în *solanină*, glicozida unei trizaharide (compusă din glucoză, galactoză şi ramnoză) cu un aglicon, *solanidina*. Proprietăţile şi formula empirică a solanidinei sugerează o înrudire cu steroidele, ceea ce s-a confirmat prin dehidrogenare cu seleniu, care duce la hidrocarbura lui Diels (p. 872) alături de 1-etil-5-metil-piridină. Structura a fost stabilită de Prelog (1944) şi Jacobs (1945). Configuraţiile inelelor A/D sînt aceleaşi ca în colesterol; a inelelor azotate este încă nesigură.



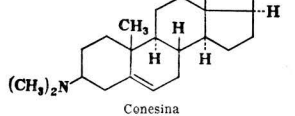
Solanidina



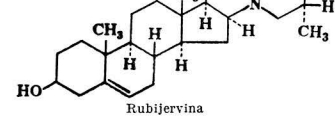
Tomatidina

Tomatina, glicozida izolată din frunzele de pătlăgele roşii şi din alte plante înrudite, dă prin hidroliză două molecule de glucoză şi cîte una de galactoză şi xiloză, alături de agliconul *tomatidina*. Prin reacţii de degradare s-a ajuns la un izomer al pregnenolonei (p. 894), cu dubla legătură între C^{16} şi C^{17}. Aceasta indică o structură spirocetalică (dovedită de Sato; R. Kuhn; Carmerino; Uhle şi alţii; 1953).

Printre alcaloizii cu nucleu steroidic mai menţionăm *conesina*, izolată din coaja şi seminţele unui arbust indian *Holarrhena antidysenterica* şi din alte plante (grupa alcaloizilor de *kurchi*) (Haworth; Späth).



Conesina



Rubijervina

Din diferite specii de *veratrum* şi din alte plante din familia liliaceelor s-au obţinut prin extracţie directă, sau urmînd hidrolizei, o serie de aminocetone posedînd 27 atomi de carbon în moleculă şi schelet steroidic. Din stirigoaie *(Veratrum album)* crescînd în ţările cu climă temperată au fost izolaţi mai mulţi alcaloizi, printre care şi *rubijervina*, formulată mai sus.

INDEX ALFABETIC

(Semnul * indică menţionarea unei substanţe într-o tabelă; litera u. = vezi şi paginile următoare. Cifrele tipărite gros indică pagina unde substanţa respectivă este studiată amănunţit. Pentru clasele de compuşi şi reacţiile generale vezi şi cuprinsul.)

Absorbţia luminii, factori determinanţi 531
— —, influenţe sterice 545
— —, spectre de 529
Accelerare sinartetică, v. Asistenţă anchimerică
Acenaftenchinonă 628
Acenaftilen 159
Acetaldehidă 5, 105, 250, **253**
—, acetali 20*
—, „activă" 772, 773
Acetaldehidcianhidrină 102, 106
Acetaldol **2**07
Acetali 20*
— ciclici 267
Acetanilidă 32
Acetat de benzil 786*
— — celuloză 305, 458
— — ciclogeraniol 794
— — citronelil 786*
— — colesteril 872
— — etil 54, 57
— — geranil 786*, 794
— — izobornil 818
— — izopropenil 92
— — linalil 786*, 789
— — vinil 199
Acetilacetat de etil, v. Ester acetilacetic
Acetilacetonă 57, 70, 78, **83**, 645, 729
—, combinaţii metalice 69
—, oximă 633
Acetilacetonat de aluminiu 69
Acetilalanină 378
p-Acetilamino-benzaldehidă 352
N-Acetilcarbazol 629
Acetil-celuloză, v. Acetat de celuloză
Acetil-coenzimă A 258, 758, 771, 905
Acetilcolină 343, 777*
N-Acetilcondrozamină 323
Acetil-dibenzoilmetan, izomeri 65
Acetilene, adiţii la 162u.
Acetil-fenilmetanol, v. Fenilpropanolonă
N-Acetilglucozamină 275, 322, 436
N-Acetilindoxil 614, 621
O-Acetilindoxil 621
N-Acetil-α-naftilamină 445
N-Acetilpirol 585
Acetoacetilcoenzimă A 905
α-Acetobromglucoză **231u.**, 269, 283, 671
Acetobrommaltoză 308
β-Acetoclorglucoză 231
Acetofenonă 5, 59, 108
Acetofenoncianhidrină 108
Aceto-halogenoze 231, 232
Acetoină 201, 202, **203**, 773
Acetol, v. Hidroxiacetonă
Acetonă 5, 57u., 540
—, enol-acetat 92
Acetonilacetonă 73, 567, 570, 577
Acetoveratronă 954
3-β-Acetoxi-alopregnanonă 878
Acid abietic 840
— acetamido-acrilic 365
— acetic 8, 21*, 22*, 137*, 260
— „acetic activ", v. Acetil-coenzimă A
— acetilacetic 53, **79**
— —, anilidă 62, 79, 702
— —, ester, v. Ester acetilacetic
— β-acetilacrilic 99

Acid N-acetilantranilic 612
— γ-acetilbutiric 83, 97
— acetilen-dicarboxilic 162
— N-acetilfenilglicin-*o*-carboxilic 614
— N-acetilindolilacetic, nitril 614, 615
— acetilsalicilic 182
— acetilsuccinic 98
— —, ester 70
— aceton-dicarboxilic 114, 923, 937, 987
— —, ester 113
— aconitic 113, 260, 332, 923
— acridinic 707, 715
— acrilic 23*, 104
— adenilic din mușchi, v. Acid adenosin-5'-fosforic
— adenosin-difosforic 252, 253, 258, **754**
— adenosin-5'-fosforic 754, 757
— adenosin-trifosforic 252, 253, **254**, 257, 258, 264, 315, 388, 738, **754**, **755**, 845, 905
— alginic 321
— alocolanic 871
— aloxanic 735
— alozaharic 267
— ambretolic 118
— aminoacetic, v. Glicocol
— *o*-aminobenzensulfonic 44
— *m*-aminobenzoic 397
— *o*-aminobenzoic, v. Acid antranilic
— *p*-aminobenzoic 273, 274*, **397**, 443, 760
— *p*-aminobenzoilglutamic 760
— α-aminobutiric 379
— β-aminobutiric 395
— γ-aminobutiric 395
— —, betaină 386
— —, lactamă, v. α-Pirolidonă
— ε-aminocapronic 357
— *o*-aminocinamic 185
— β-aminocrotonic, ester 78
— aminodiacetic 588
— aminoetansulfonic, v. Taurină
— *o*-aminofenil-acetic, lactamă, v. Oxindol
— *o*-aminofenil-glioxilic, v. Acid isatinic
— —, lactamă, v. Isatină
— *o*-aminofenil-piruvic 609
— 2-aminofenol-4-sulfonic 454
Acid amino-G 447
— α-aminoglutaric, v. Acid glutamic
— α-aminoizocapronic, v. Leucină
— α-aminoizovalerianic, v. Valină
— δ-aminolevulic 600
— α-amino-γ-metiltiobutiric, v. Metionină
— 1-amino-8-naftol-3,6-disulfonic, v. Acid H
— 1-amino-2-naftol-4-sulfonic 454
— 2-amino-8-naftol-6-sulfonic, v. Acid γ
— 6-aminopenicilanic 636
— α-aminopropionic, v. Alanină
— β-aminopropionic 366
— *p*-aminosalicilic 347
— aminosuccinic, v. Acid asparagic
— α-amino-β-tiopropionic, v. Cisteină
— 2,5-anilindisulfonic 451
— *m*-anilinsulfonic, v. Acid metanilic
— *o*-anilinsulfonic, v. Acid ortanilic
— *p*-anilinsulfonic, v. Acid sulfanilic
— anisic 182
— antranilic 109, **397**, 581, 625, 703
— —, sare de diazoniu 44
— apofilenic 956
— arabic 322
— arabonic 237
— arginin-fosforic 394
— ascorbic **271**, 274*, 488
— asparagic 110, 126, 354, 356, 364, 365, 370*, 375, 378, 380*, **388**, 405, 411*, 778*
— aspartic, v. Acid asparagic
— atrolactic 108, 140
— —, diastereoizomeri 139
— atropic 108
— azetidin-2-carboxilic 396
— barbatic 188
— barbituric 728, **733**, 740
— benzensulfonic 34
— benzilic 22*, 502
— β-benzilidenlevulic 99
— δ-benzilidenlevulic 99
— benzilidenmalonic 75
— benzofenon-*o*-carboxilic 119
— benzoic 9, 23*, 108, 933
— benzoilacetic 54, 926

Acid benzoilaminoacetic, v. Acid hipuric
— benzoilasparagic 379
— N-benzoil-2,3-dihidroindolil-3-propionic 968
— benzoilformic, v. Acid fenilglioxilic
— benzoilpiruvic, ester, v. Oxalilacetofenonă
— —, sare de beriliu 69
— berberonic 694*
— bisnorcolanic 873
— boric, complecşi cu 182, 267
— bor-salicilic 182
— brevifolin-carboxilic 191
— bromacetic 22*
— *m*-brombenzoic 9
— α-brombutiric 9
— β-brombutiric 10
— bromcamforic 825
— bromcamforsulfonic 125, 960
— α-brom-β-fenilpropionic 356
— α-bromizocapronic 356
— α-bromizovalerianic 356
— bromlactic 132
— α-bromlevulic 99
— β-bromlevulic 99
— 5-brompiromucic 569
— α-brompropionic 10, 103, 106, 127, 146, 356, 377
— 5-bromsalicilic 183
— α-bromstearic 9
— bromsuccinic 10, 101, 110, 356
— butiric 8, 9, 21*, 23*, 78, 786*
— cafeic **185**, 330, 924
— camfanic 824
— camfenilic 828
— camfor-3-carboxilic 827
— camforic 824u.
— camforonic 824u.
— camforsulfonic 125, 827
— carbamic, derivaţi de 373
— α-carboxicincomeronic 694*
— carboxipimelic 801
— *trans*-cariofilenic 835
— carminic 522
— caronic 811
— celobiuronic 321
— δ-cetocapronic 83, 97
Acid 3-cetoetiocolanic, ester 876
— 2-cetogluconic 261
— α-cetoglutaric 53, 260, 261, 381u.
— cetogulonic 272
— 4-cetopiran-2,6-dicarboxilic, v. Acid chelidonic
— γ-cetovalerianic, v. Acid levulic
— chavicinic 186
— chebulagic 191, 193
— chebulic 191
— chebulinic 191, **193**
— chelidonic 661, **664**, 923
— chenodesoxicolic 870
— Chicago 447
— chinaldinic 707
— chinic 108, 185, 463, 923, 942
— chininic 707, 944, 946, **947**
— chinolin-2-carboxilic, v. Acid chinaldinic
— chinolin-3-carboxilic 707
— chinolin-4-carboxilic, v. Acid cinconinic
— chinolin-2,3-dicarboxilic, v. Acid acridinic
— chinolinic 694*, 704
— chinovic 942
— cianacetic 11, 813
— —, clorură 928
— cianuric 726
— cicloheptanon-2-carboxilic, ester 56
— ciclohexan-carboxilic 23*
— ciclohexan-1,4-dion-2,5-dicarboxilic, ester 56
— ciclohexanon-2-carboxilic 182
— —, ester 56, 81
— ciclohexanonglioxilic, ester 58, 81
— ciclohexenilacetic 105
— ciclohexilidenacetic 105
— ciclopentan-carboxilic 8
— ciclopentandion-dicarboxilic, ester 57
— ciclopentanon-2-carboxilic, ester 56, 70
— cinamic 7, 23*, 28, 75, 121, 330
— —, izomerizare 153, 154
— cincoloiponic 944, 945, 951
— cincomeronic 694*, 695, 712
— cinconinic 706, **707**, 944, 946, **947**
— cisteinic 392
— citraconic 63, 114

Acid citric **113**, 260, 578, 923, 929
— —, ciclul 12, 53, 113, **259u**.
— Cleve 451, 888
— cloracetic 4, 8, **11**, 21*, **22***, 94, 101, 104, 106, 356, 363, 374, 581, 625
— —, clorură 6
— —, ester fenilic 576
— cloranilic 472
— α-clorbutiric 21*
— β-clorbutiric 11, 21*
— γ-clorbutiric 11, 21*
— β-clorcrotonic 78
— clorfumaric 162
— α-clor-β-hidroxi-β-fenilpropionic 121
— clormalic 155
— 6-clornorricinic 928
— clorogenic 185
— α-clorpropionic 8, 21*, 101, 106
— β-clorpropionic 8, 10, 21*
— clorsuccinic 142
— cobirinic 605, 606
— colanic 870, 871, 873
— colenic 870
— colic 869, 870*
— colidin-dicarboxilic 682
— condroitinsulfuric 275, 323
— convolvulic 269
— convolvulinolic 269
— cotarnic 956
— creatin-fosforic 385, 755, 756
— crisofanic 522
— croceic 447
— croconic 481
— cromon-carboxilic, ester 669
— crotonic 10, 11, 23*, 75, 104, 365
— cumalinic 661, 688
— cumaric 185, 667
— cumarilic 575
— cumarinic 185
— —, lactonă, v. Cumarină
— cumaron-α-carboxilic 575
— de chaulmoogra 74
— „de scindare", v. Acid chebulic
— dehidracetic 79, 662
— dehidroabietic 841
— dehidroascorbic 271, 272
— dehidrocamforic 825
Acid dehidrodesoxicolic 873, 874
— dehidrodigalic 191
— dehidromucic 573
— desoxibilianic 874, 875
— desoxicolic 870*, 873, 898
— dextropimaric 840, 841
— diacetilsuccinic, ester 82
— diacetiltartric, anhidridă 113
— dialuric 735
— α,γ-diaminobutiric 396
— α,ε-diaminocapronic, v. Lisină
— diaminopropionic 379, 396
— di-α-amino-β-tiopropionic, v. Cistină
— α,δ-diaminovalerianic, v. Ornitină
— diazobenzensulfonic 442, 448
— dibromacetic 49
— α,α'-dibromadipic 9
— dibromfumaric 162
— α,α-dibromglutaric 53
— dibromlevulic 99
— dibrommaleic 162
— 2,3-dibromsuccinic 156
— 2,3-dibromtiofen-5-carboxilic 579
— dicarbometoxigalic 187
— dicetohidrinden-carboxilic, ester 57, 73
— dicetosuccinic 81, 82
— dicloracetic 8, **12**, 21*, 49, 345
— 2,4-diclorfenoxiacetic 4
— 2,5-diclorhidrochinon-3,6-disulfonic 472
— dicrotalic 983
— 5,5-dietilbarbituric, v. Veronal
— 1,3-difosfogliceric 255
— difosfomevalonic 906
— *m*-digalic, v. Acid *m*-galoilgalic
— diglicolic 104
— dihidrocinamic, amidă 349
— dihidrocolidin-dicarboxilic, ester 682
— dihidrolisergic 967
— dihidrotetrazin-dicarboxilic 727
— 2,4-dihidroxibenzoic, v. Acid β-resorcilic
— 2,6-dihidroxibenzoic 28
— 3,4-dihidroxibenzoic, v. Acid protocatechic
— dihidroxicamforic 825
— 3,4-dihidroxicinamic, v. Acid cafeic
— 2,4-dihidroxi-6-clornicotinic 928

Acid 3,7-dihidroxicolanic, v. Acid chenodesoxicolic
— 3,12-dihidroxicolanic, v. Acid desoxicolic
— 3,6-dihidroxiftalic 470
— dihidroximaleic **81**, 112, 199
— β,δ-dihidroxi-β-metilvalerianic, v. Acid mevalonic
— 3,12-dihidroxipalmitic 269
— dihidroxisuccinic, v. Acid tartric
— dihidroxitartric 81, **82**, 112, 649
— α,α-dimetilacetilacetic 72
— dimetilacrilic 828
— 2,5-dimetil-4-aminopirimidinsulfonic 737
— 3,3-dimetilciclopropan-1,2-dicarboxilic, v. Acid caronic
— 2,5-dimetil-3,4-furan-dicarboxilic 567
— 3,4-di-O-metilgalic 192
— α,α-dimetilglutaric 850
— dimetilmalonic 850
— dimetilpiruvic 387, 970
— α,α-dimetilsuccinic 850
— dimetiltartric 52, 227
— dimetoxiftalaldehidic, v. Acid opianic
— 3,4-dimetoxiftalic, v. Acid hemipic
— dimetoxiizochinolin-1-carboxilic 954
— dimetoxisuccinic, v. Acid dimetiltartric
— 3,5-dinitrobenzoic 977
— 5,7-dinitroindol-2-carboxilic 977
— ecgoninic 934, 937
— elagic 189, **190u.**, 193
— estriol-glucuronic 886
— estron-sulfuric 886
— etilendiaminotetraacetic 372
— 5-etil-5-fenil-barbituric, v. Luminal
— etiobilianic 873
— etiocolanic 873
— evernic 188
— farnesic 830
— fenilacetic 22*, 108, 120, 635
— —, ester 58
— fenilaminoacetic 22*
— β-fenil-α-aminopropionic, v. Fenilalanină
— N-fenilantranilic 714
— 2-fenilchinolin-4-carboxilic, v. Atofan
Acid fenil-γ 449
— fenilglicidic 121
— fenilglicin-*o*-carboxilic 621, 625
— fenilglioxilic 50, 51, **52**, 108
— fenilhidrazinsulfonic 443, 649
— α-fenil-β-hidroxipropionic, v. Acid tropic
— fenil-J 451
— fenil-peri 449
— fenilpiruvic 109, 390
— fenilpropiolic 23*
— —, ester 657
— fenilpropionic 23*
— 1-feniltriazol-4,5-dicarboxilic 651
— 2,4-fenoldisulfonic 13, 14
— *m*-fenolsulfonic 13
— *o*-fenolsulfonic 13
— *p*-fenolsulfonic 13, 30
— 2,4,6-fenoltrisulfonic 13
— fenoxiacetic 11
— floretinic, v. Acid *p*-hidroxihidrocinamic
— floroglucin-carboxilic 180
— fluoracetic 12, 22*
— fluoren-2,7-disulfonic 466
— folic 273, 274*, 443, 736, **760**
— folinic 761
— formilacetic 661, 667, 728
— formilfenilacetic, ester 84
— formilpteroilglutamic 761
— formiltetrahidropteroilglutamic, v. Acid folinic
— fosfoglicеric 252, 254, 264
— fosfomevalonic 906
— fosfo-*enol*-piruvic 253, 255
— *o*-ftalaldehidic 100
— ftalic 101
— —, dinitril 631
— —, mononitril 100
— ftalonic 100
— fumaric 10, 104, 110, 111, 153, 156, 260, 365, 573, 923
— furan-2-carboxilic, v. Acid piromucic
— furansulfonic 568
— furilacrilic 572
— furoic, v. Acid piromucic
— G 446, 447, 449

Acid galactonic 247
— galactozaharic, v. Acid mucic
— galacturonic **224**, 225, 230, 322
— galic 109, **184**, 187, 189, 495, 522, 956
— —, derivați din taninuri 190
— —, sare de bismut 185
— *m*-galoilgalic 187, 190
— genoic 902
— gentisic 183
— geranic 790
— geronic 795, 850, 853, 860
— giberelic 120
— giroforic 188
— gliceric 102, 108, 126, 134, 228
— glicerinfosforic 254
— gliciretic 843*
— glicocolic 387, 869
— glicolic 50, 101u., **106**
— glicolil-glicolic 104
— glioxilic 49
— —, ester 49
— gluconic 238, 239
— glucozaharic, v. Acid zaharic
— glucozaminic 275
— glucuronic 224, 225, 230, 322
— glutaconic 55
— glutamic 260, 354, 360, 364, 370*, 377, 378, 380*, 381, 382, **388**, 405, 410u., 590, 760
— glutaric, anhidridă 97
— guanidino-acetic 393
— δ-guanidino-α-aminovalerianic, v. Arginină
— γ 446, 447, 451
— H 446, 447, 449, 451
— harminic 971
— heliotric 983
— hematic 595
— hemipic 101, 331, 956
— 6-heptenoic 122
— hexahidrocincomeronic 945
— hexahidrodifenic 190
— hexahidromandelic 134
— hexametoxidifenic 194
— hialuronic 323, 436
— hidantoinic 643
— hidracrilic 2, 10, 103, 104, 115
Acid hidratropic 108
— *o*-hidrazinocinamic 649
— hidrocamforic 824
— —, lactonă, v. Acid camfanic
— hidroxiacetic, v. Acid glicolic
— β-hidroxi-α-aminobutiric, v. Treonină
— β-hidroxi-α-aminopropionic, v. Serină
— 3-hidroxiantranilic 395
— 5-hidroxibarbituric, v. Acid dialuric
— *m*-hidroxibenzoic 182
— *o*-hidroxibenzoic, v. Acid salicilic
— *p*-hidroxibenzoic 178, **182**, 187
— 3β-hidroxi-Δ⁵-bisnorcolenic 894
— β-hidroxibutiric 11, 78, 102, 104, **107**
— γ-hidroxibutiric 102, 115
— hidroxi-cetosuccinic 81
— 4-hidroxichinolin-2-carboxilic, v. Acid kinurenic
— hidroxiciclohexil-acetic 105
— —, ester 103
— 3-hidroxicolanic, v. Acid litocolic
— α-hidroxifenilacetic, v. Acid mandelic
— β-(*p*-hidroxifenil)-α-aminopropionic, v. Tirosină
— 4-hidroxifenilpiruvic 109, 390
— 9-hidroxi-9-fluoren-carboxilic 465
— hidroxifumaric 80
— γ-hidroxiglutamic 396
— *p*-hidroxihidrocinamic 330
— α-hidroxiizobutiric 107
— hidroxilamin-disulfonic 623
— hidroximaleic 51
— hidroximalonic, v. Acid tartronic
— *o*-hidroximetilbenzoic 101, 118
— β-hidroxi-β-metilglutaric, v. Acid dicrotalic
— α-hidroximiristic 107
— 2-hidroxi-1-naftoic 180
— 2-hidroxi-3-naftoic 180
— —, anilidă, v. Naftol AS
— 3-hidroxinoralocolanic 879
— α-hidroxipalmitic 107
— 16-hidroxipalmitic, lactonă 117
— 15-hidroxipentadecanoic, lactonă 117
— 2-hidroxipiridin-5-carboxilic 688
— β-hidroxipirolidin-α-carboxilic, v. Hidroxiprolină

Acid α-hidroxipropionic, v. Acid lactic
— β-hidroxipropionic, v. Acid hidracrilic
— hidroxisuccinic, v. Acid malic
— hidroxi-*p*-toluic 799
— hidroxitricarbalilic, v. Acid citric
— *p*-hidroxi-trifenilacetic 502
— γ-hidroxivalerianic 99, 105, 116
— —, amidă 117
— δ-hidroxivalerianic 116
— higric 923, 930
— hiodesoxicolic 870
— hipuric 362, 363, **387**
— homoftalic 118
— homogentisic 390
— homopilopic 979
— homoterpenilic 801
— homoveratric, clorură 954
— idozaharic 267
— indan-1,3-dion-2-carboxilic, ester 57
— indenilglioxilic, ester 59
— indigo-5,5'-disulfonic 627
— indol-2-carboxilic 609, 612
— 3-indolilacetic 615
— indolilglioxilic 613, 615
— indoxil-α-carboxilic 625
— indoxilic, v. Acid indoxil-α-carboxilic
— indoxil-sulfuric 385
— iodacetic 10, 22*
— iodgorgoic, v. Diiodtirosină
— β-iodpropionic 10
— isatinic 622, 702, 707
— isatogenic 624
— itaconic 261
— —, anhidridă 114
— izobutiric 9, 73
— —, ester 61
— izocetopinic 820
— izochavicinic 186
— 5-izochinolinsulfonic 712
— izocitric 260
— izodesoxibilianic 874
— izogeronic 795, 853
— izohemipic 331
— izolisergic 968
— izonicotinic 694*, 695
— izonipecotinic 699
— 5-izonitrozobarbituric, v. Acid violuric
Acid izopentenil-pirofosforic 905
— izopilopic 979
— izopiperic 186
— izovanilic 183
— J 447, 452
— juniperic 117, 118
— kermesic 523
— kinurenic 395, 705
— Koch 447
— kojic 664
— lactic 10, 52, 101u., **106**, 126, 132, 135, 201, 375, 378, 379, 768
— —, configurații 134
— — de fermentație, v. Acid lactic racemic
— — „din mușchi" 257
— —, enantiomeri 107
— — racemic 106
— lactil-lactic 104
— lactobionic 281
— Laurent 447
— lecanoric 188
— leuconic 481
— levopimaric 840, 841
— levulic 73, **98**, 105, 116, 225, 571, 577, 790, 839
— lipoic, v. Acid tioctic
— lisergic **967**, 970
— —, dietilamidă, v. LSD
— litocolic 870
— loiponic 944, 945
— luteic 190, 191
— lutidinic 694*
— maleic 110, 111, 153, 156
— —, hidrazidă, v. 3,6-Piridazindiol
— malic 81, 101, 104, **109**, 112, 125, 132, 142, 260, 263, 375, 661, 667, 923, 924, 929
— malonic 9
— —, dinitril 741
— —, mononitril, v. Acid cianacetic
— —, semialdehidă, v. Acid formilacetic
— —, ureidă ciclică, v. Acid barbituric
— maltobionic 279
— mandelic 102, 105, 107, 126, 136
— —, nitril 102, 108, 141, 633
— manonic 222, 238, 239

Acid manozaharic 224
— manuronic 224, 225
— *trans*-marrianolic 886
— meconic 664, 923
— mentoxiacetic 890
— mesoxalic 52
— —, ester 52, 53, 82
— —, ureidă ciclică, v. Aloxan
— metacrilic 107
— metahemipic 331, 954
— metanilic 13, 346, 441
— metan-tricarboxilic, ester 89
— α-metiladipic 73, 807
— β-metil-α-aminovalerianic, v. Izoleucină
— α-metilbutiric 142
— α-metil-α-carboxiglutaric 875
— metilciclohexenon-carboxilic, ester 75
— metilciclohexenon-dicarboxilic, ester 75
— metilciclopentanon-carboxilic, ester 70
— γ-metilenglutamic 395
— metiletilmalonic, decarboxilare 142
— γ-metilglutamic 395
— N-metilgranatic 942
— metilguanidinoacetic, v. Creatină
— 2-metilhexanoic 212
— metilhidroxiciclohexan-carboxilic 799
— 1-metilindol-2-carboxilic 612
— metilmaleic, v. Acid citraconic
— 2-metil-α-naftochinon-3-acetic 843
— metilorcin-carboxilic 188
— 1-metil-2-piridon-3-carboxilic 928
— N-metil-2,5-piroldiacetic 937
— N-metilpirolidin-α-carboxilic, v. Acid higric
— 2-metilpropionic 137*
— metilsuccinic 577, 770
— γ-metiltio-α-aminobutiric, v. Metionină
— metoxiacetic 22*
— *o*-metoxibenzoic 27
— *p*-metoxicinamic 349
— metoxinaftilbutiric 888
— mevalonic **905**, 983
— monocloracetic, v. Acid cloracetic
— monoiodacetic 10
— mucic 223, 238, 247, 573, 582, 930
— α-naftalinsulfonic 447
Acid β-naftalinsulfonic 447
— naftionic 447, 450
— β-naftochinon-2-sulfonic 468*
— 2-naftol-6-sulfonic 198
— naftosultam-2,4-disulfonic 447
— Neville-Winter 447, 453
— nicotinic 395, 694*, **695**, 929
— —, amidă, v. Nicotinamidă
— —, ester 931
— nipecotinic 699
— nitranilic 472
— *o*-nitrocinamic 624, 702
— *o*-nitrofenilpiruvic, ester 609
— *o*-nitrofenilpropiolic 624
— 5-nitrofuroic 570
— 5-nitropiromucic 569
— nopinic 813
— norcolanic 873
— noroftalmic 403
— norpinic 812, **813**
— octan-3,6-dion-dicarboxilic, ester 937
— oftalmic 403
— oleanolic 843*
— opianic 100, 118, 956, 957
— orcin-carboxilic, v. Acid orselic
— ornituric 387
— orselic 183, 188
— ortanilic 441
— ortocumaric, v. Acid cumaric
— oxalic 49, 50, 106, 112, 228, 272, 923
— —, ester 609
— —, ureidă, v. Acid parabanic
— oxalilacetic 51, 53, **80**, 110, **259**, 260, 383, 770
— —, ester, v. Ester oxalilacetic
— oxalilfenilacetic, ester 81
— oxalilsuccinic 260
— oxaluric 644
— pantotenic 273, 274*, **387**, 736, 758
— parabanic 643, **644**, 735
— pectic 319, **321**
— peniciloic 636
— 4-pentanonoic, v. Acid levulic
— peri 447
— periodic, oxidare cu 227, 278, 296, 345
— picolinic 694*, 924
— picric 13, **14**, 15, 16, 17*, 977

Acid pilopic 979
— pimelic 182, 333, 934
— pinic 812
— pinonic 812
— pipecolinic 396, 699
— piperic 186, 328
— piperonilic 183
— 2,3-pirazin-dicarboxilic 723
— 3,4,5-pirazol-tricarboxilic, ester 645
— γ-(2-piridil)-butiric 718
— piridin-2-acetic 985, 987
— 2,3-piridin-dicarboxilic, v. Acid chinolinic
— 3,4-piridin-dicarboxilic, v. Acid cincomeronic
— 2,3,4-piridin-tricarboxilic 954
— pirimidin-5-carboxilic 731
— pirimidin-4,5-dicarboxilic 731
— 3-pirogalol-carboxilic 184
— 4-pirogalol-carboxilic, v. Acid galic
— piroglutamic, v. Acid pirolidon-carboxilic
— pirolidin-α-carboxilic, v. Prolină
— pirolidon-carboxilic 590
— piromeconic, v. 3-Hidroxi-γ-pironă
— piromucic 567, 569, 572, **573**
— piruvic 50, **51**, 52, 80, 102, 106, 112, 135, **253**, 255, 257u., 263, 364, 365, 381, 383, 700, 737, 759, 768, 772, 970
— —, N-metilfenilhidrazonă 612
— pivalic 9, 137*
— poliglicolic 104
— polilactic 104
— poliporic 481, **482**
— prefenic 109
— propanonoic, v. Acid piruvic
— propionic 8, 21,* 22*, 23*, 73, 137*, **261**
— protocatechic 108, 180, **182**, 184
— pseudoopianic 959
— pseudouric 740
— pteroic 760
— pteroilglutamic, v. Acid folic
— puberulic 332
— puberulonic 332
— R 447, 449
— reserpic 975
— α-resorcilic 183, 184
Acid β-resorcilic 180, 183
— retronecic 983, 984
— riboflavin-fosforic, v. Flavin-mononucleotidă
— ricinic 928
— ricinoleic 74, 107
— ridelic 983, 984
— rodizonic 480
— rosolic 512
— ruberitric 270, 519
— salicilic 27, 178, **181**, 183, 450, 453
— Schäffer 447
— senecic 983, 984
— shikimic 109
— siringic 184, 185, 672
— squaric 481
— stearic 9
— stifnic 17
— stipitatic 332, **333**, 337
— strichnic 977
— suberic 942
— succinic 73, 260, 537*, 577, 600
— sulfanilic 441, 442, 451
— sulfoacetic 122
— *m*-sulfobenzoic 182
— talomucic 243
— α-tanaceton-dicarboxilic 809, 810
— tapsic 118
— tartric 51, 81, **110**, 124, 125, 132, 241, 923
— —, configurație 129
— —, esteri 113
— —, eteri 113
— —, săruri 112
— *mezo*-tartric 111, 132, 155, 241
— tartronic 82, **109**
— —, dialdehidă 200
— taurocolic 392, 869
— tereftalic, ester 503
— tetrahidrotoluic 801, 802
— 1,3,4,5-tetrahidroxiciclohexan-carboxilic, v. Acid chinic
— tetrazin-dicarboxilic 727
— tetrolic 23*
— tiglic 933
— tioctic 122

Acid tiodiglicolic 122
— tiofen-carboxilic 579
— tiofen-sulfonic 577
— tioglicolic **121**, 122
— tiosalicilic 581
— trachelantic 983
— treonic 272
— tribromacetic 12
— tricarbalilic 114, 578
— tricarbometoxigalic 187
— tricloracetic 8, 10, **12**, 21*
— trifluoracetic **12**, 22
— trihidroxi-araboglutaric 243
— 2,4,6-trihidroxibenzoic, v. Acid floroglucin-carboxilic
— 3,7,12-trihidroxicolanic, v. Acid colic
— triiodacetic 12
— trimesic, ester 58
— trimetilacetic, v. Acid pivalic
— trimetilgalic 192, 331
— trimetilsuccinic 824
— trimetiltricarballilic, v. Acid camforonic
— 3,4,5-trimetoxibenzoic, v. Acid reserpic
— trimetoxiglutaric 226, 227
— tropic 108, 933, 936
— tropinic 934, 937
— tropin-3-on-2-carboxilic 937, 938
— undecenoic 74
— uric 738, **739u.**, **744**
— valerianic 99, 661, 786*
— valoneic, dilactonă 191
— vanilic 183
— veratric 183, 331, 933, 953
— vinilacetic 23*
— violuric 733, 740
— viridifloric 983
— xanturenic 395
— xiloglutaric, v. Acid trimetoxiglutaric
— yohimbic 974
— zaharic 223, 244
— —, lactonă 223, 224
Aciditate, constante de, v. la Constante
Acilamino-antrachinone 524
Acilamino-cetone 374
2-Acil-furani 682
N-Acil-imidazoli 640
Acil-norpseudotropină 939
Aciloine 102, **201**, 638
Acizi-alcooli, v. Hidroxi-acizi
Acizi aldehidici 102, 105
— α-aldehidici 49u.
— β-aldehidici 53
— —, esteri 84
— aldehidici superiori 97u.
— aldonici 108, 222
— aminobenzoici 366, 397
— anilinsulfonici 441u.
— antrachinonsulfonici 518
— benzoici, constante de aciditate 24, 26*
— — halogenați 9
— biliari 869u.
— bionici 277
— biuronici 322
— camforsulfonici 827
— α-cetonici **50**, 52u., 105, 135, 381
— —, derivați 364
— β-cetonici 53
— —, esteri, v. Esteri β-cetonici
— —, iminonitrili 59
— γ-cetonici 98
— cetonici, imine 364
— —, reducerea 102
— — superiori 97u.
— chinolinsulfonici 703
— cian-carboxilici 117
— cinamici 27, 185
— Cleve 447
— clorurați, constante de aciditate 21*
— coladienici 870
— colatrienici 870
— desoxiribonucleici 747u., 751
— dihidroxi-benzoici 182u.
— dimetiladipici 795
— fenolici 101, **178u.**
— fenolsulfonici 13
— fluorurați 12
— fosfoglicerici 253
— geranici 789
— glicidici 121u., 155
— glucuronici cuplați 225
— α-halogenați **9u.**, 103, 127, 146, 356
— β-halogenați 10
— γ-halogenați 11
— δ-halogenați 11

Acizi halogenați, hidroliza 101
— halogeno-benzoici 9, 26
— hemopirol-carboxilici 595
— hidantoinici 374
— hidroxi-cinamici 185
— hidroxi-colanici 873
— iodurați 10
— ligninsulfonici 197, 302
— longinecici 983, 984
— metilcrotonici 27
— necici 980, **982**
— nesaturați, constante de aciditate 23*
— nucleici 271, 438, 738, 746, **747u.**
— nucleozid-fosforici, v. Nucleotide
— piperidin-dicarboxilici 699
— piridin-carboxilici 694u.
— polihidroxi-monocarboxilici 108
— ribonucleici **747u.**, 752
— sulfo-carboxilici 122
— sulfonici 441u.
— —, esteri 88
— tetrametil-gluconici 226, 227, 279
— tiol-carboxilici 122
— β-tiolici 122
— trihidroxi-benzoici 184
— trihidroxi-glutarici 242
— uronici 224
— zaharici 223
Acizi-nitrili 11
Aconitază 260
Acridan 514, 715
Acridină 714
Acridonă 714, 715
Acriflavină, v. Tripaflavină
Acroleină 6, 665, 666, 699
ACTH, v. Hormon adrenocorticotrop
Actină 430
Activitate enzimatică 766
— optică 123
Acțiune glucocorticoidă 897
— mineralocorticoidă 897
Adamkiewics-Hopkins, reacția 427
Adenază 746, 778*
Adenină 738, **741**, 743, 744, **746**, 747, 756
Adenosină 252, 754, 758
Adermină, v. Vitamină B_6
Adiții dien, v. Sinteze dien
Adiții în „condiții peroxidice" 102
Adonitol, v. Ribitol
ADP, v. Acid adenosin-difosforic
Adrenalină 134, **350**, 895, 901
—, sinteza biologică 389
Adrenosteronă 897, 898
Aducți de inserție 842
Aerosporine 405
Aesculetină 668
Aesculină 668
Agar 323
Aglicon 268, 282
Agliconi cardiotonici 863*
— steroidici, v. Genine
Agnosterol 863*
Ajmalină 972, 973
Ajmalinină 972
Alanil-glicină 397, 402
Alanil-glicin-peptidază 778*
Alanil-leucină 403
Alanină 106, 126, 134, 135, 260, 354, 356, 358, 361, 362, 364, 370*, 375, 377u., 380*, 381, **387**, 411*, 415
Alantoină 739, 746
Alb de indigo, v. Dihidroindigo
Albastru acid R 449
— — de crom 2K 454
— alcali 512
— antracen 521
— de alizarină 522
— — anilină **511**, 551
— — cerneală 512
— — cianină 708, 709
— — galamină 495
— fenilen 486, 497
— hidron 500, 630
— imedial 500
— — briliant 500
— indantren, v. Indantren
— „marin", v. Dibenzantronă
— Meldola 494
— metilen 494, **495**, 552, 720
— Michler 504, 552
— α-naftol 487
— negru-eriocrom B 454
— neutral 498
— pirazol 648

Albastru sirius G 451
— solid 499
— solubil 512
— supra sirius 495
— timol 479*
Albumine 407, 411*, **429**
Albumoze 412
Alcali-celuloză, v. Celuloză sodată
Alcaloizi 920u.
— cu nucleu chinolinic şi chinuclidinic 942u.
— — — chinolizidinic 985u.
— — — de tropan 932u.
— — — imidazolic 978u.
— — — indolic 966u.
— — — izochinolinic 952u.
— — — piperidinic 924u.
— — — piridinic 924u.
— — — piridinic şi pirolidinic 929u.
— — — pirolidinic 923u.
— — — pirolizidinic 980u.
— — — steroidic 989
— de anhalonium 952
— — cincona 942u.
— — jaborandi 978
— — lupinee 985u.
— — senecio 980u.
— din coca 937u.
— — cucută 924
— — opiu 953
— — ricin 927
— — rodiu 925, 941u.
— — strychnos 977u.
Alcaptonurie 390
N-Alchil-acridone 715
Alchil-benzeni, efect inductiv în 35
Alchil-furani 567
5-Alchil-2-furil-carbinoli 571
N-Alchil-imidazoli 640
2-Alchil-indoli 609
N-Alchil-izochinolone 713
N-Alchil-piperidine 697
Alchil-piridine 681, 682, **692**
Alchil-piroli 586
Alcool amilic optic activ 384
— β-aminoetilic, v. Etanolamină
— coniferilic 270, 331
— dehidroconiferilic 332
Alcool de patciuli 835
— dimesitil-vinilic 137
— etilic de fermentaţie 253u.
— α-fenchilic 817, 820, 823, 829
— feniletilic 786*
— furfurilic 571, 572, **573**
— *o*-hidroxibenzilic 269, 680
— *p*-hidroxicinamilic 331
— *p*-hidroxifeniletilic, v. Tirosol
— *p*-hidroxi-*m*-metoxicinamic, v. Alcool coniferilic
— β-indoliletilic, v. Triptofol
— izoamilic 384
— izobutilic 384
— izofenchilic 829
— piruvic, v. Hidroxiacetonă
— salicilic, v. Saligenină
— sinapic 331
— tetrahidrofurfurilic **574**, 664
— tuilic 809, 810
Alcooli racemici 126
Alcoxi-piridine 662
Aldehidă δ-aminovalerianică 926, 987
— β-clorpropionică 6, 10
— crotonică 539
— glicolică 81, **199**, 204, 210, 261, 830, 838
— glutaconică **552**, 658, 691
— lactică 199
— levulică 570, 830, 908
— maleică 568
— piruvică, v. Metilglioxal
— —, fenilhidrazonă 77
— propargilică 633
— propionică, fenilhidrazonă 607
— resorcilică 671
— salicilică 108, 269, 324, **327**, 667, 671
— —, sare de sodiu 553
— siringilică 330, 331
— sorbică 539
Aldehide fenolice 323u.
— pirolice 586, 590
— racemice 126
Alder-Rickert, descompunerea 473
Aldimină 326
β-Aldo-cetone 84
Aldo-hexoze 210u., 215, 222
Aldol, v. Acetaldol

Aldolază 252, 411*, 419*, 782*
Aldoli 207
Aldo-pentoze 210u., 215
Aldosteronă 896, 897
Aldo-tetroză 210
Aldo-trioză 210
Aldoze 210u.
—, clasificare Rosanoff 240
Aliină 396
Aliinază 396
Alilacetonă 537*
Alilsenevol 271
Alitol 267
Alizarină 41, **519u.**, 546
Alizarin-bordeaux, v. Chinalizarină
Alizarin-oranj, v. 3-Nitroalizarină
Alkazid, procedeul 341
Allen-Doisy, testul 884
Alocianină, v. Neocianină
Aloecgonină 938, 940
Aloeemodină 522
Aloocimen 787, 814
Alopregnan 894, 897, 898
Alopregnanol-3β-onă-20 893
Alotreonină 365
Aloxan 52, 733, **734**, 739, 761, 762
Aloxantină 735, **736**
Aloxazină 761
Aloyohimbină 972
Aloză 211, **243**
Alstirină 974
Alstonină 972, 976
Altroză 211, 243, 248
Amadori, reacție 235
Amandină 430
Amanitină 405
Amarină 638
Ambretolidă 118
Amestecuri racemice 123, 125
— — solide 124
Amfioni 367, 442
— macromoleculari 412
Amidaze 778 *
Amidol, v. 2,4-Diaminofenol
Amidon 247, 262, 289, **305u.**, 316
— zaharificat 106
Amidoxime 650
Amigdalină 107, 268, 270, 281, 765
Amilază 312u., 317, 765
Amilaze 281, 778*
Amilopectină **307u.**, 316
Amiloză **307**, 311, 313, 316
N-Amil-*n*-propil-cetonă 985
Amine biogene 384, 967
Aminoacetaldehidă 351
Aminoacetofenonă 351
Aminoacetonă 351
ω-Aminoacetoveratronă 954
Aminoacid-decarboxilaze 383
Aminoacid-oxidaze 381
Amino-acizi 11, 102, 131, 135, **353u.**, 370*, 967
— aromatici 397
—, biochimia 380
—, configurații 378
— esențiali 380
—, esteri 340, 402
—, exponenți de aciditate 370*
— heterociclici 355
— naturali 353u., 378, 379, 380*
— neesențiali 380, 383
—, separare din proteine 409
—, sinteze 355u.
—, — în organism 383
—, stereochimie 377
—, structură 367
Amino-alcooli **340**, 933
— N-alchilați 342
Amino-aldehide 351u.
3-Aminoalizarină 522
Aminoantrachinone 519
p-Aminoazobenzen 444, **446**, 477, 555
Amino-benzaldehide 352
2-Aminobenzotiazol 637
3-Aminocarbazol 630
Amino-cetone **351u.**, 583, 722
Aminochinoline 704
trans-2-Aminociclohexanol 152
Amino-difenilamină 498, 629
2-Amino-4,6-dimetilpirimidină 729
3-[2-Aminoetil]-indol, v. Triptamină
m-Aminofenol 347

o-Aminofenol **347**, 633
p-Aminofenol **347**, 474, 485, 486, 499
Amino-fenoli 4, 16, **346u.**
3-Aminoftalhidrazidă, v. Luminol
Amino-1,6-glucozidază 314
5-Amino-2-hidroxinaftalină 888
2-Amino-6-hidroxipurină, v. Guanină
3-Amino-indoli 613
1-Aminoizochinolină 713
2-Amino-4-metilpirimidină 729
Amino-naftoli 445
Aminonerolină 888
Aminopeptidaze 413, 415, 420, 778*
4-Aminopirazol 646
Amino-piridine 686u.
—, tautomeria 691
2-Aminopirimidină 729
Amino-pirimidine 731
2-Aminopropanol-1 969
Amino-pteridine 759
6-Aminopurină, v. Adenină
Amino-purine, tautomerie 739
5-Aminotetrazol 654
2-Aminotiazol 635
Amino-tiofeni 579
o-Amino-tiofenol 636
2-Aminotroponă 335
6-Aminouracil 729, 740
γ-Amino-γ-valerolactonă, v. Levulamidă
8-Aminoxantină 744
β-Amirină 784, 843
Anabasină **929, 931**
Analiză conformațională 867
Anatabină 929, **932**
Androstan 891
Androstendiol 892
Androstendionă 892
Androstenolonă, v. Dehidroepiandrosteronă
Androsteronă 863*, 878, 883, **890**
Anestezină 397
Anetol 182, 330, 786*
Aneurină, v. Vitamină B_1
Angelica-lactonă 98, 571
Anhalamină 952
Anhalinină 952
Anhidridă acetică, condensare cu cetone 62
— citraconică 114
Anhidridă ftalică 118, 120, 513, 514
— glutarică 116
— itaconică 114
— maleică 119
— succinică 116
Anhidride ciclice 104
— Leuchs 373, 402
— mixte 400
„Anhidrobază" 943
Anhidro-N-carboxi-amino-acizi 402
Anilină 30, 33, 43, 546, 573, 607
2-Anilino-benzotiazol 637
Anion ambident 68
— conjugat 67u.
— „cu dublă reactivitate" 68
— mezomer 60, 67
— trifenilmetil 546, 553
Anisaldehidă 203, 326, 327, 349
Anisidine 348, 947
Anisoină 203
Anisol 326
Anomerie 213, 217, 224, 234, 277, 280
Anteraxantină 854*, 856
Antiauxocromi 553
Antibiotice 405
Anticorpi 406, 407, 429
Antigeni 429, 766
Antioxidanți 917
Antipirină 648
Antociani 673
Antocianidine 671, 673
Antracen 43, 473, 518
—, spectrul UV 540*, 541
Antrachinonă 119, 468*, **516**
Antrachinone 457, **466**
Antragalol 522
Antrahidrochinonă 517
Antranil, v. 3,4-Benzizoxazol
Antranol 517
Antrimide 524, 629
Antroli 518
Antronă 518
—, coloranți de 524, **526**
Apigenidină 673
Apigenină 670
Apioză 212
Apoharmină 971

Apomorfină 963
Aposafranine 497, 725
Arabani 246, 289, **318**
Arabinoză 211, 216, 237u., 241u., **246**, 275
Arabitol 266
Arabo-manan 319
Arbutină 269
Arecaidină 926
Arecolidină 926
Arecolină 926
Arginază 394, 768, 778*
Arginină 370*, 380*, **393**, 405, 409u., 415, 431, 768
Aril-sulfonaţi de benzil, solvoliză 45
Arine 42
Ascaridol 805
Ascosterol 878
Asimilaţia bioxidului de carbon în plante 262u.
Asistenţă anchimerică 147, 149, 161, 232, 832
— sterică 135, v. şi Efect de vecinătate
Asociaţii moleculare 15, 639
Asparagină 379, 380*, **388**, 404, 412
Asparaginază 142, 365, 778*
Asparagozină 320
Aspirină, v. Acid acetilsalicilic
Astacină 854*, 857
Astaxantină 857
Atebrină 715
Atofan 700, 702
ATP, v. Acid adenosin-trifosforic
Atromentină 482
Atropină 108, 933
Auramină 504, 505
Aurantia 441
Aureomicină 261
Aurină 512, 546, 551
Auroxantină 854*, 856
Auwers-Skita, regula 803
Auxine 121, **615**
Auxocromi 544, **551**, 553
Avitaminoze 273
Axeroftol, v. Vitamină A
Azaserină 396
Azide 656
Azimidobenzen, v. Benzotriazol
Azine 719
Aziridine, v. Etilenimine
Azlactone 51, 362, 363, **372**, 633
Azobenzen 28, 555
— , derivaţi 446
— , izomerie 152
Azocarmin 498
Azofenină 471, 485, 498
Azoli 564, 632u.
— , sinteze 655
Azometine 76, 371, 701, 735
Azometin-ilide 656
Azometin-imine 656
Azot, efecte de vecinătate 149
Azotiperite 149, 341, 698
Azotoli, v. Coloranţi de developare
Azoxibenzen 444
Azoxime 650
Azulenă 836
Azulene 836u.

Bacitracine 405
Baddiley-Todd, sinteza 754
Baeyer, sinteza terpinenului 802
Baeyer-Jackson, reacţia 609
Baeyer-Villiger, reacţia 116, 975
Balata 783, 907
Barbier-Wieland, degradarea 873, 874, 894
Bază de albastru variamin RT 457
— — bordeaux rezistent GP 457
— — oranj rezistent GC 457
— primulinică 637
Baze carbinolice 506, 666, v. şi Pseudobaze
— de imoniu 506
— — indoliu 617
— optic active 125
— piridice 681
Bazicitate, constante de, v. la Constante
Beckmann, transpoziţie 99, 203, 357, 892
Benzaldehidă 105, 543
Benzaldehid-cianhidrină 102, 108
Benzantronă 526
Benzantrină 512, 553
Benzen, complecşi moleculari 17*
—, spectrul UV 540*, 541
Benzidină 450, 500, 573
Benzil 205, 206, 638

Benzilanilină 714
Benzilceluloză 305
Benzilcisteină 360
Benzilglicozide 218
Benzilidenacetofenonă 659
Benzilidenacetonă 7
Benzilidenftalidă 120
Benzilidenglucopiranoză 229
Benzilmercaptan 365
α-Benzil-β-naftol 91
5-Benziloxi-N-acetilindoxil 615
5-Benziloxiindol 614
N-Benzilpirol 587
Benzimidazol 644
Benzin, v. Dehidrobenzen
3,4-Benzizoxazol 634
4,5-Benzizoxazol 634
Benzizoxazoli 634
o-Benzochinonă 463
p-Benzochinonă, v. Chinonă
Benzo-ecarlat rezistent 4BS 452
Benzofenazină, derivaţi 498
Benzofuran, v. Cumaronă
Benzoilacetonă 57, 73
N-Benzoilcarbazol 629
Benzoilcarbinol 201
Benzoilecgonină 938
N-Benzoilefedrină 150
Benzoil-fenilhidrazină 657
9-Benzoilfluoren 59
Benzoilglicocol, v. Acid hipuric
Benzoilhistidină 379
N-Benzoil-α-naftilamină 445
Benzoil-nortropină 939
Benzoil-pseudoefedrină, transpoziţia 150
Benzoiltirosină 379
Benzoină 134, 203u.
Benzoine 205, 206
Benzo-α-piran 666
Benzo-γ-piran 666
Benzopirazină, v. Chinoxalină
Benzopirazol, v. Indazol
Benzopiridazine 722
2,3-Benzopiridină, v. Chinolină
Benzopirimidină, v. Chinazolină
Benzopirol, v. Indol
Benzopteridină 761
Benzopurpurină 4B 450, 460
— 10B 450
Benzotiazol 636u.
Benzotiofen, v. Tionaften
Benzotriazol 445, **651**
Benzotropolone 338
Benzoxazoli 633
Berberal 958
Berberină 694*, 711, **958**
Bergapten 668, 786*
Bergaptol 668
Bergius, procedeul 299
Bergmann, metoda 399
Bertram-Walbaum, reacţia 818
Bertrand, metoda 224
Betaine 374, 386
Biciclo[5.3.0]decapentaenă, v. Azulenă
Bifenil, spectrul UV 542*
Bifenilen 43
Bilirubină 600
Bindschedler, verdele 487, **496**, 552
Bios I, v. *mezo*-Inozitol
Bios II, v. Biotină
Bios III, v. Acid pantotenic
Biosinteza hemului 600
— hidraţilor de carbon 262u.
— izoprenoidelor 903u.
Biotină 274*, **581**, 643, 736
Bisabolen 786*, 831
Bischler, sinteza 610
Bischler-Napieralski, sinteza 711
Bisdehidronicotină, v. Nicotirină
Bis-fenilhidrazone, v. Osazone
Bixină **858**, 859
Bixin-dialdehidă 848
Blanc, reacţia 873
Blanc, regula 874
Bohn-Schmidt, reacţia 519, 521
Borepine 566
Bornan 808, 815u., **818**
Bornen 817, **818**
Borneol 786*, 816, 817, **819**, 821, 823
Bornilamină 826
Borsche-Dreschel, sinteza 629
Bouveault, reducere 987
Brasicasterol 863*, 878
Bredt, regula 652

Brevifolină 191
Brevilagină 191
Bromacetaldehidă 5
Bromacetat de etil 10, 98
p-Bromacetofenonă 6
ω-Bromacetofenonă 5, 610, 632
Bromacetonă 6
Bromal 7
Brombenzochinonă 468*
3-Brom-2-butanol 155
3-Brombutanonă 5
trans-2-Brom-2-butenă 162
α-Bromcetone 632
2-Bromciclohexanonă 5
1-Bromciclohexenă 158
Bromcodeinonă 965
m-Bromfenol 4
Bromhidrine 103, v. și Halohidrine
1-Brommetil-chinolizidină 985, 986
3-Bromtiofen 579
2-Bromtropan, brommetilat 935
3-Bromtropan 936
2-Bromtroponă 335
Bromură de bornil-trimetilamoniu 818
— — etil-magneziu **61**
— — farnesil 841
— — hexahidrofarnesil 839
— — mesitil-magneziu **61**
— — propargil 851
— — tetrahidrofurfuril 575
Brönsted-Lowry, teoria 478
Brucină 125, 128, 142, 920, **977**
Brun-Bismark, v. Vesuvină
Brun imedial 500
— supramin R 449
de Bruyn-van Eckenstein, transpoziția 239
Bucherer, reacția 346, 447
Bucherer, sinteza hidantoinică 362
Buchner, teoria fermentației 250
Bucocamfor 808
Bufalină 863*
Bufogenină 901
Bufotalină 863*, 901
Bufotenină **615**, 901
Bufotoxină 901
Bulvalenă, transpoziție degenerată 177
Buna, cauciucuri 917, 918
Butadienă 170, 472, 537*, 539, 589, **917**
1,4-Butandiol 116, 574
2,3-Butandiol 261
2-Butanol 126, 127, 141
Butan-3-ol-1-al, v. Acetaldol
2,3-Butanolonă 261
Buteină 329
2-Butene, adiția bromului 156
terț-Butilciclohexan, conformații 164
Butil-litiu 88
2-Butilpiridină 682
Butină 162, 329
Butindiol 583
Butirat de citronelil 786*
Butirobetaină 386
γ-Butirolactonă 11, 102, 114u., **117**, 364, 589

Cachou de Laval, v. Coloranți de sulf
Cadalină 832
Cadaverină 384, 683
Cadinen 784, 786*, 831, **832**
Cadinol 832
Cafeină 745
Cahn-Ingold-Prelog, convenția 131
Calamendiol 832
Calciferoli, v. Vitaminele D
Calinasterol 863*, 878
Camfen 786*, **816u.**, 820, 822, 827, 828
Camfen-glicol 828
Camfenilol 828
Camfenilonă 816, 828
Camfolidă 825
Camfor 809, 816u., 820, 821, **823**
„Camfor artificial", v. Clorură de bornil
Camfor-chinonă 826
Campesterol 878
Canadină 960
Cannizzaro, reacție 50, 101, 327, 572, 573, 959
—, — intramoleculară 108, 201
ε-Caprolactonă 116
Capsantină 854*, 858
Caran 808, **810u.**, 812
Carbanioni **84u.**, 88, 240
— mezomeri, v. Ioni de enclat
—, racemizare prin 127
— stabilizați prin conjugare 96

Carbanioni, stereochimia 95u.
Carbazol 500, **628u.**, 720
Carbazolizare 629
Carbene, reacţii cu 324, 333, 337
N-Carbobenzoxi-cistină 403
Carbobenzoxilare, metoda 399
Carbocationi 146, 287, 546, 551
— , racemizare prin 127, 128
— solvataţi 146
2,2'-Carbocianină 709
Carbodiimidă 401
Carbohidraze 281
Carboliaze 202, 782*
Carboligaze 202, 782*
α-Carbolină 971
β-Carbolină, v. Norharman
Carbon asimetric, substituţie la 143
N,N'-Carbonil-diimidazol 400
Carbonil-ilide 656
Carbonil-imine 656
Carbosintetaze 782*
Carbostiril 702, **704**
Carboxi-amino-acizi 373
2-(*p*-Carboxibenzil)-indanonă 128
2-Carboxi-3-cetopentoză-difosfat 264
Carboxidismutază 264, 265
Carboxiesteraze 777*
Carboxi-hemoglobină 437
Carboxilaze 51, 253, 772, 782*
Carboximetil-celuloză 305
Carboxipeptidaze 413u., 420, 765, 778*
Cardiazol, v. Pentametilentetrazol
Carenă 810
Cariofilenă 831, 835
Caronă 811
α-Carotină 537*, **852u.**, 860
— , epoxid 854*
β-Carotină 537*, 849, **851**, 859, 860.
— , epoxizi 855
γ-Carotină 853
Carotinază 860
Carotine 263, 601, 846, 849u.
Carotinoide 435, 458, 783, **846u.**, 854*
— epifazice 847
— hipofazice 847
— , izomerie *cis-trans* 858
β-Carotinonă 850
Carr-Price, reacţia 847
Cartamină 329
Carvacrol 799, 802
Carvenonă 806, 811, 812
Carveol 786*
Carvestren, v. Silvestren
Carvomentol 802
Carvomentonă 806
Carvonă 786*, 798, 802, **807**
— , bromhidrat 807
Carvon-oximă 798, 800
Carvotanacetonă 806, 807, 810
Caseină 411*, 430, 435
Catalaze 419*, 437, 598, 765, 781*
Cataliză prin acizi şi baze 93u.
Catalizator optic activ 141
„Catalizatori organici", v. Enzime
Catalizatori redox biologici 469
Catechină 109, 675
Catechine 675u.
Catepsină 415, 775
Cauciuc 783, **907u.**
— butadien-stirenic 918
— butil 919
— , configuraţie 909
— de polisulfură 920
— nitril 919
— *cis*-polibutadienic 919
— policloroprenic, v. Neopren
— *cis*-poliizoprenic 919
— sintetic 917u.
Celită 305
Celobiază 287
Celobioză 276, 280u., **287**, 290
Celodextrine 290
Celofan 304
Celofibră 304
Celon 305
Celosolv 362
Celotetraoză 290
Celotrioză 290
Celulază 287, 301, 778*
Celuloid 304
Celuloză 209, 247, 280, **289u.**, 291, 301*
— degradată 297, 299
— modificată 407
— , proprietăţi fizice 297u.

Celuloză sodată 298, 305
—, structură 296
— tehnică 294*
—, tehnologia 301u.
Cerebrozide 271
Cetali ciclici 229, 230
Cetene 114
3-Cetocumaran, v. Cumaranonă
Ceto-disulfone 88
Ceto-hexoze 210u.
2-Cetoindolină 619
3-Cetoindolină 621
Cetoli 207
Cetone, alchilare 92
— fenolice 323u.
—, halogenare 5, 93
— α-halogenate 5u., 93, 567
— racemice 126
Ceto-trioze 210
Cetoyobirină 974
Cetoze 210u.
Chalcone 329, 659, 669
Chavicină 186
Cheag, enzima 435
Chelatizare 14, v. şi Complecşi chelatici
Chimioterapie 443
Chimotripsină 377, 413u., 775, 778*
Chimotripsinogen 414, 419*, 422
Chinacetofenonă, v. Dihidroxiacetofenonă
Chinaldină 700, 708
Chinalizarină 521
Chinazolină 731, **737**
Chinenă 943
Chinhidronă 490
— albastră-neagră, v. Chinonazină
— neagră, v. 1,4-Difenilbutadien-chinonă
— violetă, v. Stilbenchinonă
Chinhidrone 466u.
Chinidină 141, 942, 951, 952
Chinidinonă, v. Chininonă
Chinină 125, 141, 694*, 707, 921, **942u.**, **949**, 951, 952
Chininonă 944, 946, 952
Chinizarină 520
Chinodimetani 501
Chinoli 324
Chinolină 567, 612, 694*, **699u.**, 703
Chinolină, derivaţi 710
Chinolizidină 718
Chinolizină 718
2-Chinolonă, v. Carbostiril
4-Chinolonă, v. Kinurenă
Chinometani 500u.
Chinonă 196, 462u., 466, 468*, 540, 610
—, sinteze dien 472
Chinonazină 464
Chinon-dianil 485
Chinon-diazide, v. Diazo-fenoli
Chinon-diimină 484, 486
Chinon-dioximă 474
Chinon-disulfonimidă 485
Chinone 462u., 724
— izoprenoide 843u.
—, potenţial redox **467**, 468*
—, reacţii 469
Chinon-imine 484u.
Chinon-monoanil 485
Chinon-monoimină 484
Chinon-monosulfonimidă 485
Chinon-monoximă 474, 475
Chinon-sulfonimide 485
Chinotoxină 946, 949
Chinoxalină 723
Chinuclidină 947
Chitină 274, **322**
Chitinază 275, 778*
Chitozamină, v. Glucozamină
Cian-acetil-uree 740
Cianalchine 730
Cian-*p*-benzochinonă 470
Ciancotarnină 957
Cianhidrine 102, 238
—, glicozide de 270
Cianhidrochinonă 470
Cianidină 673
Cianină 674
Cianine 458, **709**
Cianură de benzil 52, 59, 348
Cibetonă, sinteza 202
***Cicibabin*, hidrocarbura** 503
—, reacţia 686, 704, 713, 731
—, sinteza 717
Cicloalcani, relaţii între conformaţie şi reactivitate 163

Cicloalchine 42
Cicloaliină 396
Cicloamilaze 778*
Ciclobutadienă, dimeri 175
Ciclobutan, conformație 167
Ciclocitrali 794, 795
1,6-Ciclodecandionă 836
Ciclofenchenă 829
Ciclogeraniol, acetat 794
Cicloheptan-1,2-dionă 333
Cicloheptan-1,3-dionă 87
Cicloheptanonă 333, 337, 935
Cicloheptatrienă 333, 935
Cicloheptatrienolonă, v. Tropolonă
Cicloheptatrienonă, v. Troponă
Ciclohexadienă 473, 539
Ciclohexan-1,2-dionă 87
Ciclohexan-1,3-dionă 90
Ciclohexan-1,4-dionă 164
Ciclohexanonă 5, 58, 92, 103, 116
— , conformații 164
— , enol-acetat 92
— , semicarbazonă 20*
Ciclohexenă 170
cis-Ciclohexen-clorhidrină 148
trans-Ciclohexen-clorhidrină **147, 154**
Ciclohexen-oxid 147
Ciclooctatetraenă 159, 539
Cicloolefine, reacții de adiție 158
Ciclopentadienă 43, 59, 74, 473, 828, 837
Ciclopentan-1,2-dionă 87
1,2-Ciclopenteno-perhidrofenantren **862**
Ciclopeptide 405
Cicloserină 396, **634**
Ciclul acidului citric 113, **259u.**
— ornitinei 394
Cicluri furanozice 216, 226
— piranozice 216, 226
Cicoriină 668
Cimarină 900
Cimaroză 249, 900
p-Cimen 796, 798, 802, 824
Cinamilcocaină 933, 938
Cinchenă 943
Cincoloipon 945
Cinconidină 942, 951, 952
Cinconidinonă, v. Cinconinonă
Cinconină 125, 694*, 707, 921, 942, 943, 951, 952
Cinconinonă 943, 946, 952
Cincotoxină 946
Cineol 786*, 805
Cinolină 722
Ciperonă 833
Cisteamină 758
Cisteină 354, 360, 365, 370*, 378, 379, 388, **392**, 409u.
Cisteinil-glicină 403
Cistină 354, 360, 365, 380*, **392**, 404, 409, 411*
Citisină 985, 986
Citocrom *c* 422, 437, **598**, 774
Citocromi 258, 259, 437, **598**, 773, **774**
Citocrom-oxidază 258, 259, 437, 598, 774
Citocrom-reductază 774, 781*
Citohemină 598
Citosină 729, 732, **733**, 747
Citral 786*, **789**, 790, 792, 794
β-Citraurină 855
Citronelal **788**, 792, 804
Citronelol 786*, 787, 791
Citropten 668
Citrulină 394
Ciugaev, reacția 162, 809, 818
Claisen, condensarea 50, 54u., 669
— , transpoziția 177
Clemmensen, reducere 874
Cleve, acizi 447
Clionasterol 863*, 878
Cloracetaldehidă 5, **6**, 80, 635
Cloracetofenonă **6**, 200, 201
Cloracetonă 5, 200, 584, 635
1-Clor-4-acetoxibutan 574
9-Cloracridină 714
Cloracrilonitril 365
Cloral 5, 6, 10, 623
— , oxidare **12**
Cloramfenicol 12, 330, **345**
Cloraminoantrachinonă 528
4-Clor-2-aminofenol 454
Cloranil 467, 468*, **472**, 495
m-Cloranilină 703
1-Clorantrachinonă **519**
2-Clorantrachinonă **516, 519**

Clorbenzen-^{14}C 43
Clorbenzochinonă 468*
2-Clorbenzotiazol 637
Clorbrompropan 101, 359
γ-Clorbutironitril 102
3-Clorchinolină 612
α-Clorciclohexanonă 7
Clorciclohexil-fenil-cetonă 8
Clorciclopentenă 74
p-Clor-*m*-cresol 4
Clorfenoli 3,4
Clorguanină 743
Clorhidrat de camfen 816, 817, 819, **821**, 822
— — colestenă 871
— — pinen 816, 817
— — —, transpoziţia 823
Clorhidrine **2**, 103, v. şi Halohidrine
Clorhidrochinonă 469
Clorine 600u.
1-Clorizochinolină 713
Clormetil-benzil-sulfură 360
Clor-nitrobenzeni 439
Cloroaluminat de 2,4,6-trimetilpiriliu 659
Clorochină 708
Clorocruorină 598
Clorofenină 637
Cloroferat de 2,4,6-trifenilpiriliu 659
Clorofilă *a*, derivaţi 602*, 603*
Clorofilază 601, 769
Clorofile 263, 265*, **601u.**
Cloroform 7
Cloroformiat de etil 64
Cloromicetină, v. Cloramfenicol
Cloroplaste 263, 845
Cloroplastină 601
Clororafină 726
2-Clorpiridină 689
4-Clorpiridină 686
Clorpromazină 720, 721
β-Clorpropionaldehidă 927
Clortiofen 578
Clortolueni 42
2-Clortroponă 335
Clorură de benzopiriliu 671, 673
— — bornil 815u., 822u.
— — *terţ*-butil 138
— — cianuril 726
Clorură de colesteril 871
— — colină 343
— — cotarnină 957
— — 2,4-dinitrofenil-N-piridiniu 837
— — N-fenilfenaziniu 725
— — 9-fenilxantiliu 679
— — „formimidă" 326
— — ftalil 120
— — fucsonimoniu 506
— — geranil 792, 830
— — imidoil 326, 657
— — isatină 623
— — izobornil 816u., 821u.
— — linalil 792
— — mentil 161
— — metalil 359
— — mircenil 792
— — neomentil 160, 161
— — neopentil 138
— — neril 792
— — picril 16, 17, 41
— — pinacolil 822
— — piridil-4-clorpiridiniu 686
— — N-piridil-piridiniu 692
— — tetrahidrofurfuril 575
— — trifenilpiriliu 659
p-Clorxilenol-*sim.* 4
Clough, regula 378
CoA—SH, v. Coenzimă A
CoA—S—$OCCH_3$, v. Acetil-coenzimă A
Cocaină 582, 933, 937
Cocarboxilază 253, 257, 258, 273, **737**, 771, **772**
Codecarboxilază 273, 383, 696
Codehidrază I 251, 253, 258, 259, 263, 273, 381, 738, **756**, 771, 773
— II 263, 264, 273, 381, 738, **756**, 773
Codeină 953, 960, 961, 965
Codeinonă 960u.
Cod genetic 751u.
Codoni 753
Coeficient molar de extincţie 530
Coenzima acetilării, c. Coenzima A
Coenzimă A 258, 273, 388, 600, **757u.**, 772, 905
— Q 845
Coenzime 251, 252, 753, **771**
— nucleotidice 747u.

Coerulignonă 482
Cofosforilază 755
Colagen 195, 407, 410, 411*, 418, **434**
Colamină, v. Etanolamină
Colchicină 333, 339, 921
Colecalciferol, v. Vitamină D_3
Colestan 865, 871
Colestanol **864**, 866u., 878
Colestanonă 866, 872
Colestenă 871
Colestenonă 866, 874
Colesterol 863*, **864**, 866, **870**, 878, 880, 897, 901
—, biosinteză 903
—, derivaţi de 989
—, dibromură 891
Colidine 681u.
Colină 274*, **343**, 393, 967
Colinesterază 343, 777*
Colodiu 304
Colofoniu 840, 841
„Colorant vital", v. Albastru-metilen
Colorantul singelui 594u., v. şi Hemoglobină
Coloranţi acizi 459, 519
— acridinici 457, 514, **516**, 715
— aminochinonici 457
— antocianici 458
— antrachinonici 516u., 519u.
— — acizi 523
— — de cadă 523
— — — fibre 523
— azinici 493u.
— azoici **444u.**, 555, 586
— —, cromoizomerie 477
— — de developare 456
— — — mordanţi 453
— —, intermediari de 445u.
— azometinici 547
— azosalicilici 453, 456
— bazici 459
— benzotiazolici 637
— chinolinici 708
— cianinici 457, **548**, 459*, **708u.**
—, clase de 457
— cu cromofor amfionic v. Coloranţi cu cromofor neionic
— — — anionic 552u.
Coloranţi cu cromofor cationic 547
— — — neionic 554u.
— de anilină 494
— — cadă **461**, 517, 519
— — — sulfuraţi 500
— — developare **456**, 461, 488
— — fibre 519
— — „gheaţă", v. Coloranţi de developare
— — mordanţi 449, 461, 495, 519
— — oxidare 490
— — sulf 462, **499**
— difenilmetanici 457, 504u., **552**
— direcţi, v. Coloranţi substantivi
— dipiril-metenici 590
— disazoici 452
— „dispersaţi" 458
— „dispersol" 459
— fenazinici 457, **496u.**
— flavonici 458
— hidroxiantrachinonici de mordanţi 519
— hidroxichinonici 457
— indaminici 487
— metenici 590, 616
— monoazoici bazici 446u.
— naturali 458
— nitrici 457
— nitrozofenolici 457
— oxazinici 457, **494**
— pirazolonici 457, **649**
— polimetinici 692
— porfinici 458
— safraninici 725
— sintetici, clase de 457
— „solacet" 459
— substantivi 449, 459, 495, 637
— tiazinici 457, **495**
— tiazolici 457
— trifenilmetanici 457, **505u.**
— — acizi 505, **512u.**, 553
— — bazici 505, **508u.**, 549
— xantenici 457, **514**, 680
Colorare, procedee de 457u.
α-Colubrină 977
Combinaţii, v. la Compuşi
— „merichinoide" 492
Complecşi chelatici **69**, 78, 84, 179, 371, **455**, 521, 670, 704

Complecşi cu acid boric 267
— de transfer de sarcină 16, 17*, **18**, 466, 467
— enzimatici 769
— metalici 334, 453, **455**, 594, 601, 605, 631
— moleculari, v. Complecşi de transfer de sarcină
— π 18
Complex activat 9, 19, **32**, 35u., 91
Complexoni 372
Componentă carbonilică 75
— de cuplare 445, 449, 457
— diazoică 457
— diazotabilă 445, 449
— esterică 55
— metilenică **55**, 59, 61, 74, 136
Compuşi aromatici, absorbţia luminii în 541
— de incluziune 311
— heterociclici 559u.
— α-hidroxicarbonilici 199u.
— β-hidroxicarbonilici 207u.
— mezoionici 652
— organici, relaţii între spectre şi structură 528u.
— organo-metalici 96, 103, 580, 584, 611 629
— racemici 123
— termodinamic stabili 19, 30, 868
— vinilogi 45, 55, v. şi Vinilogie
Conalbumină 430
Conchiolină 434
Condensare, v. şi la Reacţii
Condensare aciloinică 55, 333
— aldolică 207, 261
— benzoinică 203
— de esteri **54u.**, 60u.
— — nitrili 59
Condrozamină 274, 275
Conesină 989
Configuraţie absolută **129**, 821, 963
— α 214
— β 214
—, conservarea 146
— D 130
—, determinare la glicozide 281
—, inversia 142, 155
Configuraţie L 130
— *R* 131
— relativă **129u.**, 240
— —, metode de determinare 131u.
— *S* 131
— sterică, v. Stereochimia
Conformaţie, efecte de 149, 163
Conglomerate, v. Amestecuri racemice
Conhidrină 925
γ-Coniceină 925
Coniferină 269, 270, 331
Coniină 924
Conirină 924
Conjugare bifenilică, bandă UV de 542
— deschisă 548
— închisă 553
— *p*-π 27, 423, 544
—, stabilizare prin 60
Conrad-Limpach, sinteza 702
Constanta de difuziune 417
— — echilibru 46
— — viteză 46
— — — parţială, v. Constante catalitice
— indicatorului 478
Constante catalitice 94
— de aciditate 20, 21*, 22*, 23*, 24*, 26*, 47, 368
— — — clasice 369
— — bazicitate 21, 25*
— — — clasice 369
— — echilibru 20*
— — reacţii 46, 47, 48*
— — substituenţi 46, 47*
— ρ, v. Constante de reacţii
— σ, v. Constante de substituenţi
Conteben, v. Tb1
Control cinetic **19**, 29, 90, 91, 230
— termodinamic **19**, 60, 179, 230
Convolamină 933
Convulvulină 249
Copaen 832
Cope, descompunerea aminoxizilor 162
—, transpoziţia 166, 177
Coprostan 865, 871
Coprostanol 863*, **865**, 866u., 891
Coprostanonă 866
Coprosterol, v. Coprostanol

Coramină 695
Corelare sterică 131
Cori, esterul 232, 257
Coridalină 960
Coriină 195
Corilagină 193
— metilată 194
Corilină 430
Corină 605
Corinanteidină 972
Corinanteină 972, 973
Corinantidină 972
Corinantină 972
Corinoide 605
Cortexolonă 896, 897
Cortexonă 863*, 878, 896, 897
Corticosteronă 863*, 896, 897
Corticotropină 432, 896
Cortizol 896, 897
Cortizonă 863*, 878, 896u., 903
Cotarnină 956, 958
Cotoine 328
Cotransaminază 382, **696**
Craig, metoda 118
Creatină **385**, 393, 755
Creatinină 386
m-Cresol 42
Cresolftaleină 513
Criegee, reacţia 49
Criptocianine 709, 710
Criptopirol 595
Criptoxantină 854*, 855
Crisantenonă 815
Cristal-violet 353, **510**, **550**, 551
Crocetină 858
Crocetin-dialdehidă 849
Crocină 858
Croman 667, 675
Cromanoli 843
Cromanone 675
Cromare, procedeul 454
Cromatografie, v. Metoda cromatografică
α-Cromenă, v. Benzo-α-piran
γ-Cromenă, v. Benzo-γ-piran
Cromenoli 666, **673**, 674, 843, 845
Cromofori amfionici, v. Cromofori neionici
— anionici 552
Cromofori azometinici 547, 548
— conjugaţi 538, **539**
— —, absorbţia luminii în 537u.
—, influenţa substituenţilor **543**, 544*
— ionici 545
— izolaţi, absorbţia în 537*
— neionici 554u.
— simpli, absorbţia în 534u.
Cromoizomerie 477
Cromonă **666**, 669, **670**
Cromoproteide **436**, 598
Cromosomi 438, 750
Cuarţ optic activ 126
Culoare 446, 452, **528u.**
Cumalină 661
Cumaran, v. Dihidrocumaronă
Cumaranonă 576
Cumarină 185, 327, 330, 575, **666u.**, 673, 786*
Cumaronă 575u.
Cuprare, procedeul 454
Cupreină 952
Cuproxam, soluţie 294, **299**
Cupru-crom-oxid, catalizator 573, 574
Cupru-proteide 437
Curcumină 329
Curtius, degradare 364
Cuschigrină 582, 924

D, configuraţie 130
2,4-D 4, 12
Dakin-West, reacţia 374
Damarendiol 883
Darapsky, sinteza 364
Darzens, sinteza **121**, 851
Debus, sinteza 637
Decahidrochinolină 710
Decarboxilare, v. la Reacţii
Decarboxilaze 782*
Decatetraenă 537*
Decker, sinteza 711, 957
Dehidrataze 782*
Dehidrobenzen 42u.
Dehidrociclocitral, v. Safranal
7-Dehidrocolesterol 880, 881
11-Dehidrocorticosteronă 896, 897

Dehidrocortizonă 899
Dehidroepiandrosteronă 883, **891**, 892, 895
Dehidrogenaza alcoolului 253, 780*
— glutamică 381, 382, 780*
— lactică 419*, **432**, 768, 780*
Dehidrogenaze 251, 253, 381, 765, **774**, 780*
Dehidroizopulegol 792
Dehidrolicopină 537*, 848
16-Dehidropregnenolonă 892, 903
Dehidropulegol 792
Dehidro-tio-*p*-toluidină 637
Delfinidină 673
Delfinină 675
Demianov, transpoziția 339, 836
Densitate optică, v. Extincție
Deplasare batocromă 543, 553
— hipsocromă 550, 553
Depside 186u.
Dermatol 185
Desaminaze 389, 778*
Descompunere asimetrică 142
— retrodienică 664
Deserpidină 972
14-Desmetillanosterol 904
Desmotropie 84
Desmotroposantonină 833
Desoxibenzoină 205
Desoxicorticosteronă 863*, 878, 896, 897
Desoxiestronă 886
Desoxigalactoză, v. Fucoză
Desoxiglucoză 233
Desoxi-hexoze 249, 900
Desoximanoză, v. Ramnoză
Desoxiribonuclează 778*
Desoxiribonucleotide 747
Desoxiriboză **246**, 248, 747
Desoxi-zaharuri 248
Desoxo-filoeritrină 602u., 605
Desoxo-filoeritro-etioporfirină 602u., 605
Deuterocolină 393
Deuterometionină 393
Deuteroporfirină 597
Dewar, structuri 561
Dextran 407
Dextrani 318
Dextrină 317
— limită 312
Dextrine 308
— ciclice 315
— Schardinger 314
Dextroză, v. Glucoză
Diacetil 87, 202
Diacetil-deuteroporfirină 597
N,N'-Diacetil-dihidro-1,4-dipiridil 683
O,N-Diacetilindoxil 614, 621
Diacetonalcool 208
Diacetonamină 352
Diacetongalactoză 229u.
Diacetonglucoză 229u.
Diacetonmanitol 245
Diaforaze 258, 259, 273, 738, 757, 763, 774, 781*
Diagrame de corelare 168, 171, 174
m-Dialchilamino-fenoli 514
3,3-Dialchil-indolenine 617
3,5-Dialchil-pirazoli 645
Dialil 537*
Diamant-flavin G 453
Diamino-acizi 355
1,4-Diaminoantrachinonă 458, 519
2,2'-Diaminobifenil 628
1,4-Diaminobutan 384, 588
2,4-Diaminofenol 347
4,5-Diaminopirimidină 759
4,6-Diaminopirimidină 729
5,6-Diaminouracil 740, 741
2,5-Dianilinochinonă 471, 480
Dianilino-chinondianil, v. Azofenină
Dianin, reacția 190
o-Dianisidină 450
2,4-Diaril-imidazoli 638
Diastază, v. Amilază
Diastereoizomeri 125, 139, 149, 150
Diazine 719, **721**
Diazo-alcani 656, **657**
Diazoaminobenzen 444
Diazocamfan 819
Diazo-derivați indolici 613
Diazo-esteri 375
Diazo-fenoli 348
1,2-Diazol, v. Pirazol
1,3-Diazol, v. Imidazol
Diazoli 564
Diazometan 64, 88, 474, 645

Diazotipie 348
Dibenzantronă 526
Dibenzil 205
Dibenzilidenacetonă 663
Dibenzofuran, v. Difenilen-oxid
Dibenzoilmetan 57
N,N'-Dibenzoilornitină, v. Acid ornituric
Dibenzoilpiren 527
Dibenzo-1,4-oxazină, v. Fenoxazină
Dibenzo-γ-piran, v. Xantenă
Dibenzopirazină, v. Fenazină
Dibenzopiridină, v. Acridină
Dibenzopirol, v. Carbazol
Dibenzo-γ-pironă, v. Xantonă
Dibenzo-1,4-tiazină, v. Fenotiazină
1,4-Dibrombutan 357, 842
Dibromchinonă 3
1,2-Dibromciclohexani 158
Dibrom-difeniletan 160
2,5-Dibrom-2,5-dihidrofuran 568
2,5-Dibromfuran 569
6,6'-Dibromindigo 627
2,3-Dibromtiofen 579
9,9-Dicarbazil 629
Dicarbocianine 709
Dicetenă 62
Diceto-ciclobutendiol, v. Acid squaric
Dicetohidrinden 73, 76
2,3-Dicetoindolină, v. Isatină
α-Dicetone **87**, 102, 202, 723
β-Dicetone **57u.**, 52, 74u., **83**, 85, 92, 97, 583, 645
— , reacții 70u.
— , tautomerie 63u.
1,4-Dicetone 567, 577
1,5-Dicetone 658, 660, 681
Dicetopiperazine 363, 373, 375, 402, 723
2,4-Diceto-tetrahidropirimidină, v. Uracil
Dicianine 709
Diciclohexil-carbodiimidă 400, **401**, 757
Diciclohexil-cianamidă *sim.*, v. Diciclohexil-carbodiimidă
Diciclohexil-uree 401
Dicloracetaldehidă 5, **6**
Dicloracetonă 106
— *sim.* 113
Dicloradenină 743
Diclorantrachinone 519
Diclorbenzeni 42
2,5-Diclorbenzochinonă 468*
1,4-Diclorbutan 574
Diclorcarbenă 324, 587
Diclorchinone 472
Diclor-dietil-metilamină 149
β,β'-Diclordietil-sulfură, v. Iperită
Diclor-difeniletenă 6
2,5-Diclor-3,6-dihidroxichinonă, v. Acid cloranilic
2,4-Diclorfenol 4
Diclorhidrine 2
Diclorhipoxantină 743
Diclorindofenol 488
Diclormaleinimidă 585
1,4-Diclormentan 797
Dicrotalină 983, **984**
Didesoxi-aloză, v. Digitoxoză
Didesoxi-hexoze 900
Dieckmann, condensare **56**, **60**, 718, 938
Diels, hidrocarbura 872, 901, 989
Diels-Alder, reacții, v. Sinteze dien
Dietanolamină 340, **341**
Dietilamină 61
N,N'-Dietilamino-etanol 343
Dietil-cetonă 58
2,5-Dietoxichinonă 480
2,6-Dietoxi-8-clorpurină 743
Difenilamină 628, 714, 724
— sodată 41
Difenilamino-potasiu 42
Difenilbutadienă 538*
1,4-Difenilbutadien-chinonă 464
Difenilcetenă 502
Difenil-chinometan, v. Fucsonă
N,N'-Difenil-chinondiimină, v. Chinon-dianil
Difenil-decapentaenă 538*
Difenilditiocarbazonă, v. Ditizonă
Difenil-dodecahexaenă 538*
Difenilen-oxid 576
Difenil-*p*-fenilendiamină 485
Difenil-formazani 234
Difenil-ftalidă 119, **120**, 513
Difenil-hexatrienă 538*
Difenil-izobenzofuran 119
Difenil-octatetraenă 538*

2,5-Difeniloxazol 633
Difenilpiperazină 723
Difenil-poliene, spectre de absorbție 538*
Difenil-tetradecaheptaenă 538*
2,5-Difeniltetrazol 654, 657
Difeniltiocarbazonă 78
Difeniltiouree 622
Difeniltricetonă 76
Difenochinonă **464**, 468*
Difosfat de fructofuranoză 251, 252
— — fructoză 254, 264, 265
— — ribuloză **264**, 265
— — sedoheptuloză 265
Difosfopiridin-dinucleotidă, v. Codehidrază I
Difuziunea luminii 417
3,6-Digaloil-glucoză 193
Digilanide 900
Digitalină 900
Digitogenină 902
Digitonină 864, 902
Digitoxigenină 863*, 900
Digitoxoză 249
Digoxigenină 900
1,5-Dihalogeno-pentani 697, 698
9,10-Dihidroacridină, v. Acridan
Dihidroantrachinon-azină, v. Indantren
Dihidrobenzopiran, v. Croman
Dihidroberberină 959
Dihidro-β-carotină 537*
Dihidrocarveol 786*, 799
Dihidrocarvonă 786*, 799, 806, 811
Dihidrochinazolină 738
Dihidrochinidină 949, 952
Dihidrochinină 948, 949
Dihidrochininonă 949, 952
Dihidrochinoline 701, 710
Dihidrochinotoxină 949
Dihidrocitronelol 839
Dihidrocumaronă 576
Dihidro-desoxicodeină 964
Dihidroepichinidină 952
Dihidroepichinină 952
Dihidroestronă, v. Estradiol
Dihidrofelandren 955
Dihidrofenazină 493, 726
Dihidroflavone, v. Flavanone
Dihidroharman 971
Dihidroimidazoli, v. Imidazoline
Dihidroindigo 627
2,3-Dihidroindol, v. Indolină
3,4-Dihidroizochinoline 711, 713
Dihidroizoxazoli 396, 657
Dihidropapaverină 955
Dihidropiocianină 493
Dihidropiran 362, 575, **664**
Dihidropirazoli, v. Pirazoline
Dihidropiridină 682
Dihidropseudoiononă 830
Dihidroresorcină 83
Dihidrorideliină 984
Dihidrorodoxantină 857
Dihidrotiazoli, v. Tiazoline
Dihidroxiacetofenonă 471
Dihidroxiacetonă 210, 244, **245**, 262
—, fosfat 252, 254
1,2-Dihidroxiantrachinonă, v. Alizarină
3,4-Dihidroxibenzaldehidă, v. Protocatechualdehidă
Dihidroxibenzofenonă 471
Dihidroxi-α-carotină 854
2,5-Dihidroxichinonă 480
1,4-Dihidroxi-5,8-dihidronaftalină 472
Dihidroxidioxan 199
3,4-Dihidroxifenantren, v. Morfol
Dihidroxi-fenilalanină 380*, 389
3,6-Dihidroxi-ftalodinitril 470
1,8-Dihidroximentan, v. Terpin
2,6-Dihidroximorfolină 722
1,2-Dihidroxinaftalină 464
1,5-Dihidroxinaftalină 876
2,4-Dihidroxipirimidină, v. Uracil
5,8-Dihidroxi-1,2,3,4-tetralină 473
3,6-Dihidroxitropan 933
1,7-Dihidroxixantonă, v. Euxantonă
Diindol 611
2,6-Diiodpurină 743
Diiodtirosină 390
Diizopropilamină 61
Diizopropiliden-galactopiranoză 229
Diizopropiliden-glucofuranoză 229
Diizopropiliden-xilofuranoză 229
Dimedonă, v. Dimetildihidroresorcină
Dimesitil-acetaldehidă 137
Dimetilalil-pirofosfat 906

4-Dimetilamino-antipirină, v. Piramidon
p-Dimetilamino-benzaldehidă **353**, 427, 592, **612**, 631, 967
Dimetilaminoetanol 961, 962
3-[N-Dimetilaminometil]-indol, v. Gramină
Dimetilanilină 12, 30, 32, 33, 37, 38, 353, 441, 448, 545
Dimetil-antradichinoil 527
Dimetil-*p*-benzochinonă 468*
2,3-Dimetilbutadienă 917
2,5-Dimetil-3-carbetoxipirol 584
Dimetilchinon-diimină, bromhidrat 491
Dimetilciclohexan-1,3-dionă, v. Dimetildihidroresorcină
Dimetilciclopentantrionă 58
3',7-Dimetil-ciclopenteno-fenantren 872
β,β-Dimetilcisteină, v. Penicilamină
3,5-Dimetil-4-clorfenol 4
2,4-Dimetil-3,5-dicarbetoxipirol 583
Dimetil-dician-glutarimidă 813
Dimetildihidroresorcină **83**, 87
4,4-Dimetil-1,3-dioxan 918
1,2-Dimetilfenantren 873
1,7-Dimetilfenantren, v. Pimantren
Dimetil-*p*-fenilendiamină 487
2,4-Dimetil-5-formilpirol 586
2,5-Dimetilfuran 567, 570
3,4-Dimetilfurazan 650
Dimetilglioximă 650
2,3-Dimetilglucoză 309
2,4-Dimetilglucoză 194
Dimetilimidazol 641
3,4-Dimetilindol 968
3,3-Dimetilindolenină **617**, 619
3,3-Dimetilindolină 619
1(2),4-Dimetil-7-izopropilazulenă, v. Guaiazulene
4,8-Dimetil-2-izopropilazulenă, v. Vetivazulenă
1,6-Dimetil-4-izopropilnaftalină, v. Cadalină
3,5-Dimetilizoxazol 633
Dimetilmorfol 962
2,6-Dimetil-2,4,6-octatrienă, v. Aloocimen
Dimetiloluree 198
2,5-Dimetilpirazină 722
3,5-Dimetilpirazol 78, 645
Dimetilpirazoli 646
3,4-Dimetilpiridină 561
Dimetilpiridine, v. Lutidine
2,4-Dimetilpirol 583, 586
2,6-Dimetil-γ-pironă 662
Dimetilsulfonă 88
2,5-Dimetiltiofen 577
6,7-Dimetiltridecan 987
1,3-Dimetilxantină, v. Teofilină
3,7-Dimetilxantină, v. Teobromină
Dimetilxilidină 37
3,4-Dimetoxibenzaldehidă, v. Veratrum-aldehidă
2,5-Dimetoxichinonă 480
2,6-Dimetoxichinonă 481
2,5-Dimetoxi-2,5-dihidrofuran 568, 721
3,4-Dimetoxifenantren, v. Dimetilmorfol
5,6-Dimetoxiftalidă 101, **118**, **957**, **958**
6,7-Dimetoxiizochinolină 953
Dimroth, regula 89
2,4-Dinitroanilină 439, 441
m-Dinitrobenzen 17*, 439
2,4-Dinitroclorbenzen 14, 439, 500
4,6-Dinitro-*o*-cresol 16
2,4-Dinitrofenilhidrazină 475
2,4-Dinitrofenol 13, 500
3,7-Dinitrofenotiazină 720
2,4-Dinitrofluorbenzen 420
2,5-Dinitrofuran 569
Dinitro-hidroxidifenilamină 500
1,8-Dinitronaftalină 500
2,4-Dinitrostilben 45
o,ω-Dinitrostiren 610
Dinitrotiofeni 579
2,4-Dinitrotoluen 44
1,2-Dioli 158, 159
Dioscină 902
Diosfenol, v. Bucocamfor
Diosgenină 863*, 892, 894, 895, 902, **903**
Dioxindol 619, 623
2,4-Dioxoimidazolină, v. Hidantoină
Dipenten, v. Limonen racemic
Dipeptidaze 413, 415
Dipirazoline 657
2,3'-Dipiridil 696, 929, 931
Dipiridili 696
Dipiril-metani 590
Dipiril-metene, v. Pirometene
1,3-Dipolarofil 656

1,3-Dipol 656
Diterpenoide 783, 785, **838u.**
Ditizonă 78
Diuretină 745
Divinil-eter 199
Dixantilenă 677
Dizaharide 209, **276u.**
— nereducătoare 277
— reducătoare 277, **279**
—, sinteze chimice 283u.
—, — enzimatice 285
Dizolvanți aprotici dipolari 91
DNA, v. Acizi desoxiribonucleici
Dodecilaldehidă 786*
Doebner, violetul 505, 508, 550
Doebner-Miller, reacția 336, **700u.**
Dolantină 698
Donnan, echilibrul 299, 416
Dopa 389
Dopa-amină 389
Dopa-chinonă 390
DPN, v. Codehidrază I
DPNH, v. Hidrocodehidrază I
„Dublă elice", structură de 749
Dulcină 348
Dulcitol 247, 267, **268**
Durochinonă 468*, 490

Ebonită 915
Ecarlat de Ciba 628
— — tioindigo 628
Ecgonină 933, 937, 938, 940, 941
Ecgoninol 940
Echilibre ceto-enoli **85u.**, 89
— fotochimice *cis-trans* 154
— protolitice 60
Echinocrom 483
Edestină 419*, 430
EDTA, v. Acid etilendiaminotetraacetic
Efect batocrom 530, 543, 553
— de conformație 135, 149, 867
— — conjugare 19, 23, 24, 29, 31, **34u.** 48, 543, 551, 553, 554
— — grupă vecină, v. Efect de vecinătate
— — indicator 554
— — simetrie 550
Efect de vecinătate 100, 135, **147u**, 366
— — vinilogie 45, 55
— electromer, v. Efect de conjugare
— electronic 44, 135
— hipercrom 530
— hipocrom 530
— hipsocrom 530, 535, 550, 553
— inductiv 18, 21, 22, 24, **29**, 31, 36, 48
— steric 19, 27, 38, **135u.**, 138, **152u.**, 492, 545
— — primar 27, 38
— — secundar 28, 37
— tautomer, v. Efect de conjugare
Efedrină 134, 150, 330, **344**
Efetonină 345
Ehrlich, reacția 427, 592, 612, 631, 967
Elagotaninuri 189, **193**
Elastină 434
Elastomeri 913, v. și la Cauciuc
Electrostricție 368
Embelină 481, **482**
Emeraldină albastră 489
— roșie 489
Emetic 112, 113
Emulsină 141, 218, 269, 270, 281, 765, 769
Enamine, alchilare la carbon 92
Enantiomeri 69, 70, 123, 129, 138, **150**, 182
— carbanionici 96
— *eritro* 150
—, scindare în 377
— *treo* 150
Endiolat de magneziu 206
Endioli 205, 206
Endopeptidaze 414, 415, 778*
Energie de conformație 163
— — conjugare 560, 563
— — tranziție 531
Enol-acetați 92
„Enolați de sodiu" 68
Enolază 255, 419*
Enoli **70**, 85, 86, 233
Entalpie de activare 19
— liberă 47
—.— de reacție 19
Enterochinază 414
Entropie de activare 19
Enzimă P 315, 316, 779*

Enzimă Q 316, 779*
— R 314, 317
— Z 313, 314
Enzime 135, 141, 250, 314*, 381 406, 407, 431, 598, **764u.**, **777*u.**
—, centre active 774u.
—, clasificare 777u.
— de deramificare 314, 317
— proteolitice 402, 413, 415, 421, 778*
—, reacţii cu 380u., 777u.
—, specificitate 281, 767u., 777u.
Eosină 515
Epiafzelechină 676
Epiandrosteronă 891
Epibromhidrină 359
Epicatechină 675
Epichinidină 951
Epichinină 951
Epicinconidină 951, 952
Epicinconină 951
Epiclorhidrină 2
Epicolestanol 866, 868, 890
Epicoprostanol 866, 868, 891
Epidihidrochinidină 949
Epidihidrochinină 949
Epilupinină 986
Epimeri, interconversia 239u.
Epimerie 239
Epimerizare 239
Epinefrină, v. Adrenalină
Episterol 878
Epoxi-acizi, v. Acizi glicidici
Epoxizi, stereochimia 154
Equilenină 863*, 885, 888, 889, 893
Equilină 885
Eremofilonă 833
Erepsină 414
Ergobasină 969
Ergobasinină 969
Ergocalciferol, v. Vitamină D_2
Ergocornină 970
Ergocorninină 970
Ergocriptină 970
Ergocriptinină 970
Ergocristină 970
Ergocristinină 970
Ergometrină, v. Ergobasină
Ergometrinină, v. Ergobasinină
Ergonovină, v. Ergobasină
Ergonovinină, v. Ergobasinină
Ergosină 970
Ergosinină 970
Ergostanol 879
Ergosterol 863*, **878**, 880, 881, 894, 901
Ergotamină 970
Ergotaminină 970
Ergotoxină 970
Eritrină 188
mezo-Eritritol 241, **266**
Eritrodiol 843*
Eritrosină 515, 709
Eritroză 211, 237, 241, 242
Eritruloză 245
Eserină, v. Fisostigmină
Eserolină 966
Ester acetamidomalonic, sinteze cu 358u.
— acetilacetic 50, 54, 62, **63u.**, 71, **79**, 88, 91, 98, 102, 583, 584, 647, 702, 729, 830, 947
— — cupric 69
— —, sare de aluminiu 69
— — sodat 54, 67, 90
— β-acetiladipic 801
— acetilen-dicarboxilic 645, 651, 826, 831
— acetilsuccinic 70, 73
— aceton-dicarboxilic 698
— acetondioxalic 57, 661
— acrilic 697
— adipic 56
— β-aminocrotonic 78, 584, 610
— aminomalonic, sinteze cu 358u.
— β-anilinocrotonic 702
— benzoilacetic 55
— benzoilacetilacetic 71, 73
— benzoilpiruvic 58
— bromacetilacetic 80
— cetoacetilacetic 65, 66
— cianacetic 364, 704, 741
— cicloheptanon-2-carboxilic 56
— 1,2-ciclohexanon-carboxilic 56, 81
— 1,4-ciclohexanon-carboxilic 801, 805
— ciclohexanonglioxilic **58**, 81
— ciclopentanon-2-carboxilic 70, 87
— cloracetic 121

Ester cloracetilacetic 80
— crotonic 55
— diacetilsuccinic 67, 71, 73, **82**, 567
— diazoacetic 63, 80, 102, 375, 645, 727, 836
— dicetobutiric, fenilhidrazonă 77
— dicetocamforic 825
— dicetohidrinden-carboxilic 73
— dicetosuccinic 82
— dimetilacetilacetic 70, 73
— β,β-dimetilglutaric 825
— enolacetilacetic 65, 66
— etiliden-bis-acetilacetic 682
— etilsuccinic 979
— etoximetilenmalonic 703
— fenilacetic 81
— fenilmalonic 81
— formamidomalonic 358, 359
— formic **58**, 84, 876
— formilacetic 58, 84
— formilfenilacetic 58, 84, 108
— ftalic 57
— glioxilic 49
— glutaric 57
— hidroxicrotonic, v. Ester acetilacetic
— iminobutiric 78
— indandion-carboxilic 57
— indenilglioxilic 59
— iodacetilacetic 71
— izobutiric 61
— izobutiril-izobutiric 61
— izonitrozo-acetilacetic **76**, 366, 583
— izonitrozo-malonic 52, 358
— malonic 9, 80, 89, 116, 728
— mesoxalic 82
— metilacetilacetic 70, 73, 77, 364
— metilciclopentanon-carboxilic 70, 73
— metilen-bis-acetilacetic 74
— metilftalic 831
— oxalic 53u., 57, 81, 82, 825
— oxalilacetic 50, 55, **80**
— oxalilcrotonic 55
— oxalil-fenilacetic 81
— pimelic 56
— sorbic 55
— suberic 56
— succinic 53, 56
Ester succinil-succinic 56, 802
— trimesic 58
Esteraze 777*
Esteri acil-aminomalonici 358u.
— β-aldehidici 84
— benzoici, hidroliză 46, 48*
— β-cetonici **54u.**, 62, 201, 364, 567, 583
— —, acilarea 68
— —, alchilarea 62, 68
— — ciclici 56
— —, combinații metalice 67
— —, oxime 634
— —, reacții **70u.**, 75
— —, scindare 71
— —, tautomerie 63u.
—, condensări de 54, **60u.**
— glicidici 121
Estradiol 863*, 883, 885, 886, 888, 893
Estriol 883, 885, 886
Estronă 863*, 883, 885, 886, **890**, 893
Etanclamină 340, **341**
Eter clormetilic 91
— guajacil-gliceril-coniferilic 332
N-Etil-3-aminocarbazol 495
o-Etilanilină 607
Etilanilină-litiu 60
2-Etilantrachinonă 516
N-Etilcarbazol 629
Etilceluloză 305
3-Etilchinuclidină 948
Etilenclorhidrină 1, 2
N-Etil-2-clormetil-pirolidonă 149
Etilclorofilide 601
Etilenimine 342
Etilenoxid 2, 103, 116, 340, 343, **361**, 459
N-Etilindoli 612
1-Etil-5-metilpiridină 989
3-Etil-4-metilpiridină 943, 948
4-Etilpiridină 683
Etil-vinil-cetonă 876, 877
Etiniltestosteronă 895
Etioporfirine 593, 595, **596**
2-Etoxibenzotiazol 637
Eucaliptol, v. Cineol
Eucarvonă 808
Eudalină 832
Eudesmol 833

Eufol 883
Eugenol 330, 786*
Eurodine 496u.
Eurodoli 496
Euxantonă 677
Exaltolidă 118
Excelsină 430
Exopeptidaze 414, 778*
Extincţie 530

Factis 916
„Factor citrovorum", v. Acid folinic
— de ramificare, v. Enzimă Q
— — viteză parţială 30
— PP, v. Vitamină antipelagroasă
— stereoelectronic 151
— steric 151
FAD, v. Flavin-adenin-dinucleotidă
$FADH_2$ 381, 764
Faloidină 405
Farnesal 830
Farnesil-pirofosfat 906, 907
Farnesol 786*, **829u.**, 839
Faseolină 431
Favorski, reacţie 861
—, transpoziţie 7
Fecosterol 878
Fehling, soluţie **112**, 223
Felandren 796, 797
Fenacetină 348
Fenantren 159, 961
Fenantrenchinone **465**, 498, 724
Fenantridină 714, **716**
Fenantridonă 716
Fenantroline 716
Fenazhidrină 726
Fenazină 724u.
Fenchan 808, 815, 829
Fenchene 817, 829
Fenchonă 786*, 829
Fenetidine 348
Fenilacetilenă 163
Fenilacetilmetanol 203, 345
Fenilacetonitril, v. Cianură de benzil
Fenilalaninâ, 109, 330, 348, 354u., 363u., 380*, **389**, 405, 411*, 970
Fenilazidă 657
Fenil-benzotriazol 629
Fenil-chinon-diimină 488
N-Fenil-chinon-imină, v. Chinon-monoanil
2-Fenil-dihidrobenzopiran, v. Flavan
1-Fenil-2,3-dimetil-5-pirazolonă, v. Antipirină
m-Fenilendiamină 42, 445
o-Fenilendiamină 441, **445**, 644, 651, 723, **725**, 761
p-Fenilendiamină 441, 445, **446**, **448**, 485, **495**, 499
β-Feniletilamină **348**, 711, 952
—, hidroxi-derivaţi naturali 348u.
Feniliftalidă 119
Fenilglicină, v. N-Fenilglicocol
N-Fenilglicocol 625, 626
Fenilglioxal 108
—, oximă, v. Izonitrozoacetofenonă
Fenilhidrazină 204, 208
Fenilhidrazone 77, **234**, 607
2-Fenilindandionă-1,3 120
Fenilindoli 610, 612
1-Fenil-2-metilamino-propanol-(1), v. Efedrină
Fenilmetilpirazol 646
1-Fenil-3-metil-5-pirazolonă 454, **647**
Fenil-metil-sulfonă 34
Fenilnitrometan 59
4-Feniloxazol 632
Fenilpentazol 655
N-Fenil-pirazoli 647
β-Fenilpiridină 587, 682
N-Fenilpirol 582
Fenilpropandionă 344
1-Fenilpropan-2-ol 143
Fenilpropanolonă 203, 345
Fenilsenevol 637
Feniltiohidantoină 420
9-Fenilxanthidrol 679
Fenol 3u., 13, 30, 38, 108
Fenolftaleină 479*, **513**, 553u.
Fenoli, reacţii de cuplare 444u.
Fenol-oxidaze 331, 437
Fenosafraninâ 497
Fenotiazină 493, 629, **720**
Fenoxazină 493, **719u.**

Fenoxazonă 719
Fenton, reactivul 199
Feoftilaktov, metoda 364
Feofitine 600u.
Feoforbide 601
Feoporfirină 603
Ferment format 250
— neformat 250, v. și Enzime
— respirator galben 763
— — roșu, v. Citocrom-oxidază
Fermentație acetonică-butirică 261
— alcoolică 51, 202, **250u.**, 256
— butirică 261
— citrică 261
— lactică 106, 261
Fermenți, v. Enzime
Fibre artificiale, fabricarea 303u.
— de celuloză, structura 291u.
— textile 458
— vulcan 299
Fibrină 429
Fibrinogen 429
Fibroină 407, 411*, 425, **434**
Ficină 415
Filochinonă, v. Vitamină K_1
Filodiene 472, v. și Sinteze dien
Filoeritrină 603
Filopirol 595
Fisalienă 855
Fischer E., convenția 219, 240
—, sinteza glicozidelor 269
—, — indolilor 607
—, — peptidelor 398u.
Fischer H., sinteza porfinei 593
Fischer H.O.L.-Sowden, metoda 238
Fisostigmină 966
Fitol 601, **838**, 844
Fitosteroli 270, 862, 863*, **878u.**
Flavan 667, 675
Flavanone 669, 675
Flavantren 528
Flavin-adenin-dinucleotidă 381, 763, 773, 780*, 781*
Flavindulină 498
Flavine 761
Flavin-mononucleotidă **763**, 773, 781*
Flavokinază 763
Flavonă 667, 669, **670**
Flavone **670**, 673
Flavonol 669
Flavoproteine 763, 772
Flavoxantină 854*, 856
Fleină 320
Flobafene 676
Florbenzofenonă 328
Floretină 330
Florizină 329
Floroglucină 226, 674
Fluoracetat de sodiu 12
Fluorbenzen 36
o-Fluorbrombenzen 43
Fluoren 59
Fluoresceină 514
Fluorescianină 760
2,7-Fluorochinonă 466
9α-Fluorocortizonă 899
Fluoronă 680
FMN, v. Flavin-mononucleotidă
Formaldehidă 196, 199
Formaldehid-cianhidrină 106
Formazani 77, 234, 655
— de osazone 236
Forme anomere 213, 234, v. și Anomerie
— *eritro* **150**, 154, 344, 365
— lactoide 513, 514
— *mezo* 150
— racemice 150, v. și Racemici
— *treo* **150**, 154, 344, 365
Formilacetonă 58
α-Formilamino-acetofenonă 705
Formil-cetone 84
Formilciclohexanonă 86
3-Formil-5-desoxi-lixoză 275
Formil-kinurenină 395
N-Formil-*o*-nitrobenzilamină 738
α-Formilpirol 586
N-Formil-*o*-toluidină 608
„Formoză" 261
Formule de configurație 130
— — proiecție 130, 131, 219
— enantiomorfe 129
— perspectivice 219, 280
Foronă 352
Fosfat de dihidroxiacetonă 252, 254

Fosfat de fructofuranoză 251
— — 6-fructoză 772
— — glicerină 254
— — glicerinaldehidă 252, 254, 772
— — glucopiranoză 232, 251
— — glucoză 231, 251, 254, 257, 315, 755
— — tiamină 737, 772
— — xiuloză 772
Fosfataze 777*
Fosfatide 343
Fosfoarginină 394
Fosfocetolază 772
Fosfocreatină 385, 755, 756
Fosfoglucomutază 257, 315
Fosfohexokinază 252
Fosfokinaze 253, 755, 779*
Fosforilaze 256, 285, 315, 316, 419*
Fosforproteide 435
Fosfoserină 435
Fotosinteză 262u.
—, ciclul staţionar 265
Friedel-Crafts, reacţii 6, 52, 324, 580, 593, 597, 630, 968
Friedländer, sinteza 701
Fries, transpoziţia **324**, 350, 576
Fructoză 98, 212, 215, 239, 246, **248**, 262, 268, 276
—, difosfat 254
Fructozani 248, 289, **320**
o-Ftalaldehidă 338
Ftalat acid de butil 126
Ftalazină 722
Ftaleine 120, **513**
Ftalhidrazidă 722
Ftalidă 101, **118**
Ftalilare, metodă 399
Ftalimidă 100
Ftalocianine 457, **631**
Ftiocol 483
Fuchsia 498
Fucoză 231, 248, 249
Fucsină 509
Fucsonă 502, 505, 512
Fucsonimină 505
Fulmicoton 304
Fulvenă 539
Fumarază 110, 142, 260, 419*, 769
Fumigatină 481
Fungisterol 878
Furan 216, 560, 563, **567u.**
—, derivaţi hidrogenaţi 574
Furano-lactone 222
Furanoze 216
Furazan 632
Furazani 650
Furfural, v. Furfurol
Furfuraldehidă, v. Furfurol
Furfurol 224, 225, 272, 567, **568**, 570, **572**
—, semicarbazonă 20*
Furil 572
2-Furil-carbinoli 571
Furodiazoli, v. Oxadiazoli
Furoină 572
Fuzel 384

Gabriel, metoda 351, 357
Galacetofenonă 328
Galactani 319
Galactocaroloză 319
Galactofuranoză 217
Galactogen 319
Galacto-manani 319
Galactoză 211, 214, 216, 223, 237, 243u., **247**, 268, 275, 281, 989
Galactozani 289
Galactozidaze 778*
Galactozide 247, 268
Galben acid cromabil 453
— auriu-indantren 527
— de acridină 516
— — alizarină A 328
— — — R 479*
— — anilină, v. *p*-Aminoazobenzen
— — chinolină 708
— helindon 471
— indantren 524
— — G, v. Flavantren
— indian 677
— metil 479*
— sirius G 452
Galeină 515

Galobenzofenonă 328
Galocatechină 676
Galocianină 495
Galotaninuri 189, **191**
Gates-Tschudi, sinteza morfinei 964, 965
Gattermann, sinteza **325**, 586, 671
Gattermann-Fischer, metoda **586**, 611
Gay-Lussac, ecuația **250**, 764
Gelatină 434
Gel-cauciuc 913
Geluri 413
Gene 750u.
Genină A 843*
Genine 899
Genisteină 988
Gentianoză 248, 281, **288**
Gentiobioză 107, 268, 270, 281u., **284u.**, 288
Gentisină 678
Geranial 789
Geranilacetonă 842
Geranil-pirofosfat 906, 907
Geraniol 786*, **788**, 790u., 793
Germacronă 835
Gibereline 120
Girard-Săndulescu T, reactivul 885, 896
Girdler, procedeul 341
Gitogenină 902
Gitonină 902
Gitoxigenină 900
Gliadină 410, 431
Gliadine 431
Glicali 233
Glicerină 1, 2, 250, 254
Glicerinaldehidă 102, 129u., 210, 228, 240, **244**, 262, 378, 772
—, fosfat de 252, 254
Glicil-alanină 397, 402
Glicil-glicin-peptidază 778*
Glicil-leucină 403
Glicil-tirosină 402
Glicină, v. Glicocol
Glicociamină, v. Acid guanidino-acetic
Glicocol 102, 354, 356, 361, 370*, 380*, **385**, 404, 410, 411*
—, betaina 386
Glicogen 256, 257, 260, 306u., **311**, 315u., 389
Glicolaldehidă, v. Aldehidă glicolică
Glicoli 102, 121, 199
Glicolidă 104
Glicoliză 51, 250, **256**
Glicoproteide 322, **435**
Glicozani 233
Glicozene 233
Glicozidaze 135, 218, 281, **282**, 313, 778*
Glicozide 135, 217, 224, 269
— alifatice 232, **269**
—, anomerie 217
— cardiace 270
— cardiotonice 899u.
— cu azot 271
— — sulf 271
— fenolice 232, 233, **269**
— naturale 232, **268u.**
—, sinteze enzimatice 285
Glioxal 480, 637, 723, 759
Glioxalină, v. Imidazol
Globină 413, 594
Globuline 407*, 411*, 419*, 429u.
— vegetale 430
Glucal 233
Glucan 318
Glucofuranoză 216
Gluco-manan 319
Gluconat de calciu 222
Glucono-lactonă 223
Glucopiranoză 216, 219, 220
Glucoză 129, 209u., 223, 237u., 243, **246**, 260, 262, 268, 303, 307, 315, 638, 755, 900, 989
Glucozamină **274**, 378
Glucozani 233, 318
Glucozenă 233
Glucozidaze 778*
Glucozide 268, v. și Glicozide
Glutaminază 388, 778*
Glutamină 380*, **388**, 404, 412
Glutardialdehidă 926, 942
Glutation 403
Gluten 431
Glutenină 431
Gnoscopină 958
Gorgonină 434
Grad de polimerizare 292u., 294*
Graebe-Ullmann, sinteza 629

Gramicidine 405
Gramină 109, 361, **613**, 615
Graminină 320
Greutate moleculară, determinare 293u., 416
Grewe, sinteza 963
Grupe acidifiante, v. Grupe cu efect inductiv
— *aci*-nitro 15
— alchil, efecte de vecinătate 149
— —, — electronice 34
— aril, efecte de vecinătate 149
— auxocrome 493, **551**
— cromofore 531, v. şi Cromofori
— cu efect de conjugare 35, 85, 87, 88, 551, 553u.
— — — electronic 440, 468, **543**, 566
— — — inductiv 22, 32, 34, 85, 87, 88, 95, 137
— „izolatoare" 452
— oniu 32, 33
— prostetice 435, 598
— sanguine 322
— vinil 22, 37
Guaiazulene 834
Guaiol 834
Guanază 746, 778*
Guanină 738, 742u., **746**, 747
Guloză 211, 223, 244
Gume vegetale 322
Gutapercă 783, **907u.**
Guvacină 927
Guvacolină 927

Haller, reacţia 92
Halocromie 545
Halogeni, efecte de vecinătate 149
Halogeno-acizi **8u.**, 356
Halogeno-alchil-amine 341
Halogeno-alcooli 1u.
Halogeno-aldehide **5u.**, 10
Halogeno-amine aromatice 4, 26
Halogeno-benzeni 30, 36, 37
Halogeno-camfori 826
Halogeno-cetone 5u.
Halogeno-chinoline 704
Halogeno-etilamine 342
Halogeno-fenoli **3u.**, 26, 42, 346
Halogeno-furani 569
Halogeno-piridine 685u.
Halogeno-piroli 585
Halogeno-tiofeni 578
Halogenuri de alchil 91, 137, 138
— — benzil, solvoliză 45
Halohidrine **1u.**, 10, 340, 342
—, diastereoizomeri 154
Hamameloză 212
Hammett, constante 47*
—, ecuaţia 46u.
Hammond, principiul 91
Hantzsch, sinteze 635, 681
Harden-Young, esterul 251, 252
—, experienţa 251
Harmalină 971
Harmalol 971
Harman 971
Harmină 971
Harmirină 971
Haworth, formule perspectivice 219, 280
—, metoda grupelor marginale 295
—, — metilării 226, 309
Hecogenină 899, **902**
Hederagenină 843
Helebrină 863*
Helenienă 853
Heliantină, v. Metiloranj
Helicină 269, 327
Heliotridan 717, 980, 982
Heliotridină 980
Heliotrină 980, 982
Heliotropină, v. Piperonal
Hell-Volhard-Zelinski, reacţia 9
Hem 436, 594, 599, **600**
Hematină 436, 594
Hematoporfirină 595, 597
Hemiceluloză 245, 301*, 302, 318
Hemină **594**, 597
Hemine 436, **598**
Hemocianine 418, **437**
Hemocromogen 436
Hemoglobină 419*, 422, 426, 429, **594**
Hemoglobine 436
Hemoglobulină 411*

Hemopiroli 595
Heparină 323
Heptaacetil-maltoză 308
Heptoze 248
Hercinină 386, 641
Heroină 966
Heteroauxină, v. Acid 3-indolilacetic
Heterocicli 559u.
— , nomenclatură 566
Hexaclorbenzen 4
Hexaclorciclohexan 161
Hexahidrofarnesol 839
Hexahidroindan-2-onă 975
cis-α-Hexahidronaftalonă 876, 877
Hexahidropirazină, v. Piperazină
Hexahidropiridină, v. Piperidină
Hexahidrosantonină 834
Hexahidroxibenzen 480
Hexametilbenzen 176
Hexametilbenzen-Dewar 176
Hexametilbenzil 206
Hexametilbifenil 545
Hexametilprisman 176
Hexanitro-difenilamină 441
Hexatrienă 537*
Hexitoli 221, 243u., **267**
Hexokinază 252, 315, 419*
Hexozamine 274
Hexozani 318
Hexoze 98, 210, **246**, 250, 261
— , configurație 243
Hialuronidaze 323, 778*
Hidantoină 362, 363, **643**
Hidantoine 374
Hidrastină 100, 958
Hidrastinină 958
Hidrataze 782*
Hidrat-celuloză 298, **299**
Hidrat de camfen 817, 818, 822
— — cloral 6, 12
Hidrați de carbon **209u.**, 265
— — —, degradare anaerobă, v. Fermentație alcoolică și Glicoliză
— — —, — oxidativă 110, **258u.**
— — —, fotosinteza în plante 262u.
— — —, sinteze *in vitro* 263u.
Hidrobenzamidă 638
Hidrobenzoină **205**
Hidrocarburi aromatice, spectre de absorbție 540*, 541
— carotinoidice 847u.
— saturate, absorbția luminii 534
Hidrocauciuc 908
Hidroceluloze 297, 299
Hidrochinonă 42, 108, 462, 466, 490
Hidrocodehidrază I 253u., 257, 258, 263, **757**, 773
— II 773, 905
Hidrocortizonă, v. Cortizol
Hidrocotarnină 957
Hidrogen acid 88
— activ 63
— în stare născîndă 102
Hidrolaze 777*, 778*
2-Hidrotiobenzotiazol, v. Mercaptobenzotiazol
Hidroxiacetofenone 201, 324, **328**, 668, 670
Hidroxiacetonă 200
—, eter metilic 338
Hidroxi-acizi 10, 50, **101u.**, 117, 127, 134, 135, 410, 870
— dicarboxilici 101, **109**
—, eliminare de apă din 104, 105
—, esteri 117
—, eteri 11
— monocarboxilici 101, 106u.
—, nitrili 102
— policarboxilici 109
Hidroxialanină, v. Serină
Hidroxi-aldehide 102, **199u.**, 207u.
Hidroxi-amino-acizi 354
2-Hidroxi-4-aminopirimidină, v. Citosină
9-Hidroxiantracen, v. Antranol
Hidroxi-antrachinone 519
Hidroxi-azobenzeni 346, 444, 555
m-Hidroxibenzaldehidă 949
o-Hidroxibenzaldehidă, v. Salicilaldehidă
p-Hidroxibenzaldehidă 324, **327**, 363
p-Hidroxibenzaldehid-cianhidrină 349
o-Hidroxibenzen-azonaftol 456
Hidroxibenzochinonă 468*
Hidroxi-benzofenone 328
β-Hidroxibutiraldehidă, v. Acetaldol

γ-Hidroxibutiraldehidă 208
Hidroxi-camfori 827
Hidroxi-β-carotină 850
Hidroxi-cetone **199u.**, **207u.**, 584
8-Hidroxichinolină 704
Hidroxi-chinoline **702**, 704
Hidroxi-chinone 480u.
α-Hidroxicicloheptanonă 333
Hidroxi-cloracetofenone 576
17-Hidroxicorticosteronă, v. Cortizol
7-Hidroxicumarină, v. Umbeliferonă
Hidroxid de 2-hidroxietil-trimetilamoniu, v. Colină
17-Hidroxi-11-dehidrocorticosteronă, v. Cortizonă
17-Hidroxi-desoxicorticosteronă, v. Cortexolonă
8-Hidroxi-2,6-diclorpurină 742
p-Hidroxi-difenilamină 485
Hidroxidifenil-sulfonă 198
Hidroxi-dihidropiridină 689
Hidroxi-dimetilfenantren 886
p-Hidroxi-fenilalanină, v. Tirosină
p-Hidroxifenil-etilamină, v. Tiramină
3-Hidroxiflavonă, v. Flavonol
Hidroxihidrochinonă 480
2-Hidroxi-2-imidazolină 643
2-Hidroxiindol 619
3-Hidroxiindol, v. Indoxil
1-Hidroxiizochinolină, v. Izocarbostiril
7-Hidroxiizochinolină 949
3-Hidroxikinurenină 395
Hidroxi-lactone 98, 100
Hidroxil glicozidic 212, 276u.
δ-Hidroxilisină 355, 411*
Hidroxi-malondialdehidă 200
Hidroximetil-furfurol 225, 571, **573**
Hidroximetilgliоxal 200
3-Hidroxi-4-metoxibenzaldehidă, v. Izovanilină
4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehidă, v. Vanilină
Hidroxi-naftochinone 482
3-Hidroxi-2-picolină 696
Hidroxi-piridine 682, **688**
Hidroxi-pirimidine 731
3-Hidroxi-γ-pironă 664
Hidroxiprolină 355, 359, 380*, 410, **411***, 415, 582
β-Hidroxipropionitril 103
Hidroxi-pteridine 759
6-Hidroxipurină, v. Hipoxantină
Hidroxi-purine, tautomerie 739
Hidroxi-tiofeni 579
3-Hidroxitionaften, v. Tioindoxil
p-Hidroxi-trifenilcarbinol 502
5-Hidroxitriptamină, v. Serotonină
3-Hidroxitropan, v. Tropină
β-Hidroxitropolonă 336
δ-Hidroxivaleraldehidă 208, 362
9-Hidroxixantenă, v. Xanthidrol
Higrină 582, **923**
Hiosciamină 108, 933
Hipaforină 386
Hipoglicină 396, 397
Hipoxantină 738, **741**, 743u., **745**
Hirsutidină 673
Histamină 384, **641**
Histazarină 520
Histidină 355, 363, 370*, 380*, 384, **411***, **641**
— , betaină, v. Hercinină
Histone 431, 438
Hoesch, sinteza 326, 328, 586
Hofmann, degradare 237, 349, 589, 730, 934, 949, 957, 962
Homocincoloipon 948
Homocisteină 393
Homolka, baza 506
Homomerochinen 949, 950
Homoserină 396
Homoveratril-amină 955
Hordeină 431
Hordenină 349
Hormon adrenocorticotrop 432, 896
— androgen, v. Testosteronă
— estrogen, v. Estradiol
— gestogen, v. Progesteronă
— intermedin, v. Hormon melanofor
— lactogen, v. Hormon luteotrop
— luteotrop 432
— melanofor 432
— somatotrop 432
— tireotrop 432

Hormoni 350, 404, 406, **432**, **883u.**
— androgeni 863*, 890u.
— corticosteroizi 863*, 895u.
— estrogeni 863*, 885u.
— gonadotropi 432, 884
— hipofizari 401, 432
— proteici 407
— sexuali 883u.
— vegetali 121
Hückel, regula 717
Humină 409
Humulenă 835
Hypalon 920

Ichtiopterină 760
Iditol 267
Idoză 211
Ilide 772
Imidazol 560, 564, 632, **637u.**
—, derivaţi hidrogenaţi 642
Imidazoli, tautomerie 640
Imidazolidină 642
Imidazolidonă 643
Imidazolilalanină, v. Histidină
β-Imidazolil-etilamină, v. Histamină
Imidazoline 642
Imino-nitrili 59
Immuno-polizaharide 321
Imperatorină 668
Indamine 457, **486u.**, 497
—, derivaţi ciclici, v. Coloranţi azinici
Indan 836
Indandionă-1,3, v. Dicetohidrinden
Indantren 523, **525**, 558
— Corinth RK 524
— kaki GG 525
Indazol 649
Inden 59
Indican 270, 622
— vegetal 623, 624
Indicatori 15, 448, 450, **478**, 479*, 488, 497, 513, 554
—, constanta 478
„Indice de cupru" 290
Indigo 523, 558, 607, 612, 621, **623u.**
—, solvatocromie 558
Indigo-carmin, v. Acid indigo-5,5'-disulfonic
Indigoide 457, **627u.**
Indigosol 627
Indigotină, v. Indigo
Indirubină 624, 628
Indoanilină 486
Indofenoli 457, **486u.**, 494, 499
Indogenide 621
Indol 361, 395, **607u.**, **611**, 618, 624
—, derivaţi 613
—, metilare 616
Indolenine 615u.
β-Indolilalanină, v. Triptofan
Indoline 618u.
Indolizină 717
Indoxazen, v. 4,5-Benzizoxazol
Indoxil 385, 395, 621, 624, 625
—, ester sulfuric, v. Indican
Indoxili 621u.
Inducţie asimetrică 139
Indulină 6B 499
Induline 448, **498**
Ingold, metoda reacţiilor concurente 30
Inhibare enzimatică 770, 775
Inozitol 736
mezo-Inozitol 274*, 581
Inozitoli 268
Insulină 402, 411*, 418, 421, **433**
Interval de viraj 478, 479*
Inulină 248, 285, **320**
Inversia configuraţiei **142**, 155
Invertază 282, 765, 778*
Iodacetat de etil 10
Iodfenoli 4
2-Iodfuran 569
2-Iodhexan 212
Iodhidrine 2, 3, v. şi Halohidrine
Iodol, v. Tetraiodpirol
Iodură de N-metilchinoliniu 705, 706
— — 2-octil, racemizare 144
Ioni ambidenţi, v. Ioni de enolat
— bipolari 367
— de acetat 903
— — acetoxoniu 232
— — bromoniu 157, 869
— — cloroniu 157

Ioni de dehidrochiniloziniu 718
— — diazoniu 40
— — dienolat 240
— — dimetil-fucsonimoniu 549
— — endiolat 206
— — enolat 68, 85u., 93, 96, 205, 474
— — —, alchilare 91
— — —, dublă reactivitate 89u.
— — fenotiaziniu 720
— — fenoxid 3
— — haloniu **157**, 159
— — hidroxitropiliu 337
— — hidrură 39, 41, 148
— — N-metilfenaziniu 725
— — nitrozoniu 14
— — oxoniu 156
— — sulfoniu ciclici 148
— — xantiliu 679
— homoalilici 149
— neclasici 149, 822
—, pereche intimă de 146
— solvataţi 146
Ionizare, racemizare prin 128
α-Iononă 795, 853
β-Iononă 795, 850, 851
Ionone 794u.
Iperită 148
— azotată 149, 341, 698
Ironă 796
Isatină 577, 619u., **622u.**, 628
Isatin-anil 622, 623
Isatoxima 621, 623
Isler, sinteze 845, 849, **861**
Isomanidă, 268
Izoaloxazină 762
Izoborneol 817u., **820u.**
Izobornilan 808, 815, 829
Izobutiroină 201
Izocamfan 808, 815u., 819
Izocarbostiril 713
Izocarvomentonă 806
Izochinolină 694*, 711u.
Izocianine 709
Izocitosină 729
Izocitrico-dehidrogenază 260
Izodibenzantronă 527
Izoequilenină 889
Izoeugenol 326, 786*
Izoflavonă 667
Izoindol 630u.
Izoleucină 129, 354, 380*, 384, 404, 411*
Izomaltoză 309
Izomentol 803
Izomentonă 803, 806
Izomeraze 252, 777, 782*, 906
Izomeri ceto-enolici 64u.
— geometrici, interconversia 152
— optici, v. Enantiomeri
— termodinamic stabili 30, v. şi la Compuşi
Izomerie atropică 140, 190
— dinamică 84
— geometrică 626, 858, 952, 978, 979
— α-β 213, 217, 224, 234, 277, 280
Izomerizare *cis-trans* 152
— — catalizată 153
— fotochimică 154
— termică 152
Izonitrozoacetofenonă 59
Izonitrozoacetonă 53
Izonitrozoacetoveratronă 954
Izonitrozocamfor 826
Izonitrozo-cetone 59, 341, 351, 583
Izonitrozo-dibenzoilmetan 76
Izonitrozo-fenilmetilpirazolonă 648
Izonitrozo-indoli 616
Izonitrozo-metiletilcetonă 583
Izopelletierină 925
Izopentan, dehidrogenare 918
Izopentenil-pirofosfat 906
Izopilocarpină 978
Izopren 589, 784, 908, **918**
— „activ", v. Izopentenil-pirofosfat
Izoprenoide 783u.
—, biosinteză 903
2',3'-Izopropiliden-adenosină 754, 755
Izopropilmetilcetonă 73
β-Izopropilnaftalină 833
Izopulegol 792, **804**
Izopulegonă 804
Izoramnetină 671
Izorozinduline 498

Izosafrol 326
Izoserină 132
Izosparteine 988
Izotiazol 632
Izotrehaloză 284
Izotuionă 810
Izovanilină 327
Izoviolantronă, v. Izodibenzantronă
Izoxazoli **632u.**, 657
Izoxazolone 634
Izoyohimbină 972

Îmbibare intramicelară 298
— limitată 298
Împiedicare sterică **135u.**, 539, 545
Înrudiri configurative 379
Întîrziere sterică 137

Jalopină 249
Japp-Klingemann, reacţia 77, 608
Juglonă 482, 483

Kekulé, structuri 561
Keracianină 675
Keratină 195, 406, 410, 411*, 423u., **433**
Kiafenină 726
Kijner-Wolff, reducere 74, 615, 619, 718, 812, 818, 886, 925
Kiliani-Fischer, metoda 133, **238**, 241
Kinurenă 705
Kinurenină 395
Knorr, sinteza pirolului 583
Koenigs-Knorr, sinteza **glicozidelor fenolice** 232, 269
Kolbe, sinteza 99, 183
Kolbe-Schmitt, sinteza 178u.
Koproporfirină 599
Kostanecki-Robinson, metoda 669
Krebs, ciclul acidului citric 259u.
—, — ornitinei 394
Kuhn, sinteza acizilor polienici 56

L, configuraţie 130
Laccază 331
Lactalbumină 430, 435
Lactame 117, 376
Lactide 104
Lactoflavină 761
Lactoglobuline 411*, 430, 435
Lactoli 208
Lactone 11, 105, **114u.**, 375
β-Lactone 114
γ-Lactone 98, **115**, 222, 227
δ-Lactone **115u.**, 222, 227
Lactone macrociclice 117
Lactoză 106, 126, 247, 276, 281u., **287**, 582
„Lacuri colorante" 455
— „metalice" 458
Lambert-Beer, legea 530
Laminarină 313, **318**
Lanosterol 863*, **883**, 904
Lapachol 482, 483
Largactil, v. Clorpromazină
Latex 907
Laudanidină 953, 955
Laudanină 953, 955
Laudanosină 953, 955
Lauth, violetul 493, 495, 720
Lawsonă 482, 483
Lecitine 343
Legături chelatice 15, 27, 66, 576, v. şi Legături de hidrogen intramoleculare
— de hidrogen 182, 298, 423, 460u., 731, 749, 759
— — — intermoleculare 15
— — — intramoleculare 15, **66**, 86, 235, 336, 484
— dicarbonilice 277
— duble, adiţii *cis* 159
— —, — *trans* 156
— —, cicloadiţii, v. Reacţii de cicloadiţie
— —, efecte de vecinătate 149
— —, tranziţii electronice 534u.
— glicozidice, determinarea configuraţiei 281
— monocarbonilice 277
— triple, adiţii 162
Legumină 431

Lepidină 701, 943
Leuchs, anhidride 373, 402
Leucină 126, 354, 356, 358, 364, 370*, 378, 380*, 384, 404, 411*, 412, 415, 905, 970
Leucin-aminopeptidază 415, 420
Leucoderivaţi 482, 486u., **488**, 493, **506**, 517
Leucoindigo, v. Dihidroindigo
Leucopararozanilină 506, 507, 509
Leucopterină 759
Levan 248, 320
Levulamidă 99
Levulin-aldehidă, v. Aldehidă levulică
Levuloză, v. Fructoză
Liaze 777, 782*
„Lichefierea amidonului" 312
Licofilă 854*, 855
Licopină 537*, **847**, 849
Licopinal 848
Licoxantină 854*, 855
Liebig, sinteza cloralului 5
Ligaze, v. Sintetaze
Lignani 330u.
Lignină 109, 301*, 302, **330**
Limonen 786*, 796, **797u.**, 804
— , dibromhidrat 800
— racemic 784, 814
Linalool 786*, **789u.**, 793
Linamarină 270
Lindaflorină 982
Lipaze 765, 777*
Lipoproteide 435
Lisină 355, 357, 362, 370*, 378, 380*, 384, 405, 411*, 412, 415
Lixoză 211, 237, 242, 243
Lizozimă 422
Lobelanidină 926
Lobelanină 926
Lobelină 926
Loefler, reacţia 946
Lofină, v. 2,4,5-Trifenilimidazol
Longilobină 983
LSD 969
Lumicrom 762
Lumiflavină 762
Luminal 734
Luminol 722
Lumisterol 881
Lupinină 718, 985, 986
Luteină 853, 854*
Luteolină 670
2,4-Lutidină 683, 694*
2,6-Lutidină 681, 683
Lutidine 681, 683

Maclurină 328
Madelung, sinteza 608
Malaprade, oxidare 227, 234, 278, 296, 345
Maleinimidă 586
Malicodehidrogenază 260
Maloniluree, v. Acid barbituric
Maltază 218, 281, 287, 769
Maltol 664
Maltotrioză 314
Maltoză 106, 276, **279**, 285, **287**, 308
Malvidină 673
Malvină 185, 6871u., 675
Manani 247, 289, **318**
Maniladiol 843*
Maninotrioză 288
Manitan 268
Manitol 247, 248, **267**
Mannich, reacţie 198, 361, 611, 613, 688, 922u., 949
Manoheptuloză 248
Manoză 211, 214, 222u., 233, 238u., 243, 246, **247u.**, 275
—, cianhidrine 139
Markovnikov, regula 797
Maron-diamin M 451
Materii humice 225
Mauveină 494, 498
Mătase artificială 303u.
Mecanism concertat 165
Mecocianină 675
Meconină, v. 5,6-Dimetoxiftalidă
Medicamente antimalarice 703, **708**, 715
Meerwein-Ponndorf-Verley, reacţie 141, 803, 892
Melamină 726
Melanină 389, 390
Melasă 106, 113, 286

Meldola, albastrul 494
Melibioză 288
Menachinone 844
Menşutkin, reacţie 137
Mentadiene 796u.
Mentan 792, 796
Mentantriol 799, 801
Mentenă 161
Menten-3-onă, v. Pulegonă
Mentoli 139, **802**
Mentonă 802, **806u.**
Mercaptan furfurilic 573
Mercaptobenzotiazol 637, 917
β-Mercaptoetilamină 388
2-Mercaptoimidazoli 638
Mercerizare, metoda 298
Merochinen 943u., **945**, 951
Merocianine 556
Mersoli 196
Mesoporfirină 595
Metaloenzime 381, 772
Metaloproteide 436 u.
Meteloidină 933
Methemoglobină 436, 594
Methonă, v. Dimetildihidroresorcină
Meticilină 636
4-Metil-2-aminotiazol 635
N-Metilanabasină 929
N-Metilanatabină 929
N-Metilanilină 692, 837, 876
2-Metilantrachinonă 516
Metilaurină 551
N-Metil-8-aza[3.2.1]biciclooctan, v. Tropan
2-Metilbenzotiazol 636
Metilbenzoxazol 347
Metil-bromizopropilcetonă 72
3-Metil-2-butanol 141
Metil-butene 918
Metilcamfenilol 828
N-Metilcarbazol 629
Metilceluloză 305
Metilcetenă, dimer ciclic 86
Metilcetol, v. 2-Metilindol
2-Metilchinolină, v. Chinaldină
4-Metilchinolină, v. Lepidină
Metil-*p*-chinonă, v. Toluchinonă
N-Metilchinon-imine 485
O-Metilchinon-oximă 475
1-Metil-3-cian-4-metoxi-2-piridonă 928
Metilciclohexan, conformaţii 163
3-Metilciclohexanonă 807
Metilciclohexenonă 75
Metilciclopentanonă 73
3'-Metil-1,2-ciclopentenofenantren 872
5-Metilcitosină 747
Metil-β-cloretil-sulfură 361
Metilclorofilide 601
N-Metilconiină 925
α-Metilcromonă 669
Metil-2,2'-diclor-dietilamină 341
N-Metildietanolamină 341
Metilefedrină 344
Metilenchinone, v. Chinometani
β-Metilenciclopropil-alanină, v. Hipoglicină
γ-Metilenglutamină 395
Metil-etil-cetonă 5, 73
Metil-etil-maleinimidă 595
1-Metil-7-etilnaftalină 834
2-Metil-5-etilpiridină 681
5-Metil-1-fenazinonă, v. Piocianină
10-Metil-2-fenazinonă 725
Metilfenilhidrazină 204
Metilfenilimidazol 641
Metilfenilpirazolonă 79
α-Metilfuran 567, 570
Metilfuranozide 228
5-Metilfurfurol 249
N-Metilglicocol, v. Sarcosină
Metilglicozidă 218
Metilgloxal 77, 106, 199, 201, 225, 244, 638
Metilglucofuranozide 218, 220, 227
N-Metilglucozamină 275, 276
Metilglucozidă 217
N-Metilgranatonină, v. Pseudopelletierină
Metilheptenonă 786*, 790u., 848
3-Metilhexan 127
5-Metilhidantoină 362
8-Metil-*trans*-hidrindanol-(4)-onă-(1) 882
4-Metil-5-hidroxietiltiazol 737
2-Metil-5-hidroxiindol 611
1-Metil-4-hidroxi-2-piridonă 928
2-Metil-3-hidroxi-4-pironă, v. Maltol
4-Metilimidazol 638, 641

1-Metilindol 612
2-Metilindol 608, 612
3-Metilindol, v. Scatol
N-Metilindolină 619
Metil-ionone 796
Metil-izohexil-cetonă 141, 872
N-Metilizoindol 630
Metilizopelletierină 925
Metil-izopropil-acetaldehidă 879
p-Metilizopropilbenzen, v. *p*-Cimen
Metil-izopropil-cetonă 72
1-Metil-4-izopropilciclohexan, v. Mentan
Metil-izopropilciclohexandionă 802
1-Metil-7-izopropilfenantren, v. Reten
1-Metil-7-izopropil-naftalină, v. Eudalină
Metilizoxazolonă 79
Metil-mesitil-cetonă 136
N-Metil-2-metilen-benzotiazolină 636
Metilmorfenol 962
α-Metilmorfimetină 961, 962
N-Metilmorfinan 963u.
Metilmorfol 961, 962
Metilnaftazarină 484
Metil-α-naftochinonă 468*
2-Metil-naftohidrochinonă 844
N-Metilnicotonă 929, 930
2-Metil-5-nitropiridină 685
Metiloluree 198
Metiloranj **448**, 477, 479*
Metilpentandionă 70
2-Metilpentan-2-ol-4-onă, v. Diacetonalcool
Metilpentoze 249
Metilpiranozide 228
Metilpirazol 646
N-Metil-2-piridină 689
Metilpiridonă 689
N-Metilpirol 582, 585
Metilpiroli 583
3-Metilpirolidină 589
N-Metilpirolidonă 923, 929
1-Metilpirolizidină, v. Heliotridan
4-Metilprolină 396
Metilpseudoefedrină 344
Metilsteroli 863*, 882
N-Metilsuccinimidă 934
Metilsulfoniu-metionină 396
Metil-tiofeni 577, 579
β-Metiltropolonă 339
Metilveratrol 953
Metil-vinil-cetonă 666, 701, 861
Metil-violet 479*, 510, 511
Metil-xantine 742
Metionină 354, 361u., 378, 380*, **392**, 411*
— „activă", v. Metilsulfoniu-metionină
Metoda birefringenței la curgere 417
— carbobenzoxilării 399
— comparației optice 134
— cromatografică 126, 407, **409**
— difracției luminii 295
— echilibrului de sedimentare 416
— ftalilării 399
— grupelor marginale 295
— metilării totale 295, 309
— oxidării cu acid periodic 227, 234, 296
— presiunii osmotice 293, 416
— reacțiilor concurente 30
— ultracentrifugării 295, 416
— ultradiluției 60
— viscozității 293
Metol 347
p-Metoxibenzaldehidă, v. Anisaldehidă
Metoxi-ceto-tetrahidrofenantren 888
2-Metoxichinonă 480
3-Metoxi-ciclopentenofenantren 886, 887
3-Metoxi-4,6-dihidroxifenantren 962
3-Metoxi-4-hidroxifenantren, v. Metilmorfol
6-Metoxilepidină 943
2-Metoxipiridină 689
cis-β-Metoxistiren 163
Metoxitoluchinonă 876
6-Metoxitriptofan 972
„Metoză" 261
Meyer, metoda 66, 86
Meystre-Miescher, metoda 898
Mezcalină 350, 953
Michael, reacție **75**, 83, 806, 945
Michler, albastrul 504 552
—, cetona 353, 504, 510
—, hidrolul 504, 510
Micosteroli 862, 863*, **878**
Migrare antarafacială 177
— sigmatropică 176
— suprafacială 177
Millon, reacție 427

Miogen 430
Mioglobină 422, 426, 437
Miosină 407, 411*, 430, 756
Miosmină 932
Mircen 784, 787, 792, 814
Miristicin-aldehidă 957
Mirozinază 271
Mitochondri **765**, 845
Moment de tranziţie 533
Monoacetonglucoză 230
Monobutadien-chinonă 472
Monoclorhidrine 2
Monometil-piridine, v. Picoline
Mononucleotide 747
Monoterpenoide aciclice 787u.
— biciclice 808u,
—, biosinteză 906
— monocicline 796u.
Monozaharide 131, 209, **210u.**, 322
—, configuraţii sterice 240
—, conformaţii 220
—, degradare anaerobă, v. Fermentaţia alcoolică şi Glicoliza
—, — oxidativă 258u.
—, epimerie 239
— fosforilate 251
—, reacţii de interconversie 237u.
—, seria D 211*
—, sinteze totale 261u.
—, structură 212u.
—, transformări biochimice 249u.
Mordansare, procedeu 453
Morfină 920, 953, **960u.**
Morfinan 963
Morfol 962
Morfolină 341
Morină 329, 671
Mucilagii vegetale 322
Mucoide, v. Mucoproteide
Mucopolizaharide 322, 435
Mucoproteide 322, **435**
Multifenili, spectre UV 542*
Murexid 736
Muscarufină 482
Mutarotaţie **213**, 224, 234, 277, 280, 826, 868, 952
NAD, v. Codehidrază I
NADP, v. Codehidrază II
Naftalină, spectrul UV 540*, 541
Naftazarină 483
Naftilamine 445u., 451
α-Naftochinonă 468*
β-Naftochinonă 468*, 724
Naftochinone 457, **465**
α-Naftol 43, 445, 487
β-Naftol 180, 326, 445u., 456, 494, 579
—, eter benzilic 91
Naftol AS 457
— albastru-negru B 449
α-Naftolftaleină 479*, 513
„Naftoli" 457
β-Naftoloranj, v. Oranj II
Naftoresorcină 224
β-Naftoxid de sodiu 91
Namiotkin, transpoziţia 828
Narceină 921
Narcotină 100, 953, **955u.**, 957, 958
Nebularină 744
Necine 980, 982
Nef, reacţie 238
Negru acid ATT, v. Naftol-albastru-negru B
— de alizarină S 484
— — anilină 488u.
— — sulf T 500
— diamant F 453
— direct RW 451
— eriocrom A 454
— imedial 500
— Vidal 499
Neniţescu, sinteze de indoli 610
Neoaloocimen 787
Neobornilamină 826
Neo-β-carotină U 859
Neocianină 710
Neoizomentol 803
Neomentol 803
Neopren 917, 919
Neovitamină A 861
Neradoli 197
Neral 789
Nerol 786*, 788, 792, 793
Nerolidil-pirofosfat 906, 907
Nerolidol 786*, 829u.

Neuberg, esterul 251
Neurină 343
Niacină, v. Vitamină antipelagroasă
Nichel-Raney, catalizator 574, 580, 639
Nicotină 582, 694*, **929**
Nicotinamidă 273, 274*, 695, 736, 756u.
Nicotinamid-adenin-dinucleotidă, v. Codehidrază I
Nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat, v. Codehidrază II
Nicotirină 929u.
Nigranilină 489
Nigrosine 499
Ninhidrină 76, 376, 410
Nitrat de celuloză 304
— — etil 59
— — trimetilaniliniu 32
Nitrați de alchil 59
Nitril adipic 574
— lactic 102
— mandelic 102, 108, 141, 633
Nitrili, condensări de 59
Nitril-ilide 656
Nitril-imine 654u., **657**
Nitril-oxizi 656, 657
Nitriți de alchil 59
Nitroacetanilide 439
ω-Nitroacetofenonă 88
3-Nitroalizarină 522
p-Nitro-*p'*-aminoazobenzen 458
4-Nitro-2-aminofenol 454
m-Nitroanilină 14, 33
p-Nitroanilină 391, 444, 456
Nitro-aniline 25, 40, **439u.**, 555
4-Nitro-2-anisidină 449
Nitro-anisoli 15
p-Nitroazobenzen 444, 555
o-Nitrobenzaldehidă 624
—, oximă 45
Nitrobenzen 28, 30, 41, 543
o-Nitrobenzil-cetone 609
o-Nitrobenzil-metil-cetonă 612
o-Nitrobenzofenon-oximă 634
3-Nitrocarbazol 630
Nitroceluloză, v. Nitrat de celuloză
Nitro-chinoline 703
Nitroclorbenzeni 439
Nitro-derivați, tautomerie 90
— aromatici, complecși moleculari 16, 17*
p-Nitrodiazobenzen 456
p-Nitrodifenil-eter 391
p-Nitro-*p'*-dimetilaminoazobenzen 556, 557
m-Nitrodimetilanilină 33
o-Nitrofenilacetaldehidă 609
Nitrofenilacetonitril 59
p-Nitrofenilhidrazină 475
p-Nitrofenil-nitrometan 88
m-Nitrofenol 14
o-Nitrofenol 13, 15, 25, 41
p-Nitrofenol 13, 25, 474, 479*
Nitrofenoli **13u.**, 40, 346
—, constante de aciditate 24
Nitro-fenoxizi 15
9-Nitrofluoren 59
Nitrofuran 570
5-Nitrofurfuraldoximă 570
5-Nitrofurfurol 570
3-Nitro-indoli 613
5-Nitroizochinolină 712
Nitroizovanilină 961
Nitrometan 238
Nitronă 652
4-Nitropirazol 646
β-Nitropiridină 685
Nitro-polioli 238
2-Nitroresorcină 15
ω-Nitrostiren 348
Nitro-tiofeni 579
Nitro-tolueni 44, 609
p-Nitrotrifenilamină 41
N-Nitro-2,4,6-trinitro-N-metilanilină, v. Tetril
γ-Nitrotropolonă 335
5-Nitrouracil 733
Nitroxilidină 762
p-Nitrozoanisol 475
Nitrozobenzen 444
Nitrozocarbazol 630
p-Nitrozodimetilanilină 45, 76, **477**, 487, 494
Nitrozofenol 346, 474, 487, 723
3-Nitrozo-indoli 613
Nitrozo-naftoli 475
Nopinonă 813

Noradrenalină 351
Norarecaidină, v. Guvacină
Norbixină 848, 858
Norefedrină 344
Norharman 971
Norlobelanidină 926
Norlobelanină 926
Norlupinan, v. Chinolizidină
Nornicotină 929, 931
Noroxihidrastinină 959
Norprogesteronă 895
Norpseudoefedrină 344, 346
Norpseudotropină 939
Nortropină 939
Novocaină 343, 397
Nucleaze 747, 778*
Nucleoproteide **438**, 747
— , proteine din 431
Nucleotidaze 778*
Nucleotide 271, **747u**, 753
— flavinice 761
Nucleozidaze 778*
Nucleozide 747u.
Nylander, reactivul 223

Ocimen 787, 814
Octaacetat de izotrehaloză 283, 284
Octaacetilcelobioză 290
Octaacetilgentiobioză 284
Octahidrochinolizină, v. Chinolizidină
Octametiltrehaloză 278
Octametilzaharoză 277
2,7-Octandionă 99
2-Octanol 126
Oenantol 74
Oenină 185
Oligolignoli 331
Oligopeptide 398
Oligozaharidaze 778*
Oligozaharide 209, **276u**.
Oppenauer, oxidare 866, 876, 892, 894
Opsopirol 595
Oranj I 448
— II 448
— III, v. Metiloranj
— auriu-indantren, v. Pirantronă
Oranj G 449
Orbitali antisimetrici 168
— de antilegătură 167u .
— — legătură 167u.
—, principiul conservării simetriei 165u.
— simetrici 168
Orcină 224, 226, 573
Ornitină 355u., 360, 378, 380*, 384, **393**, 405, 409, 412, 768
—, ciclul 394
Orto-efecte 27
Osazone 204, **235u**., 239, 275, 651
Osone **236**, 239
Osotriazoli 236, 564, 632, **651**, 657
Ostreasterol 878
Ouabagenină 863*, 900
Ouabaină 900
Ovalbumină 430
Ovoflavină 761
Ovomucoidă 323, 430
Ovoverdină 857
Oxacilină 636
Oxadiazoli 632, 650
Oxalilacetofenonă 58
Oxalilacetonă 57
Oxalildiacetofenonă 58
Oxalildiacetonă 57
Oxamicină, v. Cicloserină
Oxantronă 517
Oxazine 719
1,2-Oxazol 632
1,3-Oxazol 632
Oxazoli 374, 564, **632**
Oxford, procedeul 286
Oxiberberină 958, 959
Oxiceluloză 299, 300
Oxid de mesitil 83, 208, 352
Oxidază 437, 774, 781*
— piruvică 258
Oxidoreductaze 773, 777, 780*, 781*
Oxihemoglobină 436
Oximinalină 396
Oximino-acetonă, v. Izonitrozoacetonă
Oxină, v. 8-Hidroxichinolină
Oxindol 607, **619**, 623
Oxinitrilază 141, 271
Oxisparteină 987

Oxitocină **404**, 432
4-Oxochinolizină 718
Oxoizomerază 252, 782*
Ozalid, hîrtie 348

Paeonol 328
Panteteină **388**, 758
Papaină 377, 415, 765, 775
Papaverină 711, **953**
Paracaucciuc 908
Paracetaldehidă 5
Paraciclofan 501
Paraldol 207
Pararozanilină 213, 505, **509u.**, 550
Paration 16
Parteniol 835
PAS, v. Acid *p*-aminosalicilic
Pasteur, teoria fermentației 250
Pauli, reacția 427
Pechmann, sinteza 667
Pectine 289, 319, 321
Pelargonidină 673
Pelargonină 675
Pellotină 952
Penicilamină **393**, 636
Penicilază 635
Penicilină 261, **635**
Peniloaldehidă 636
Pentaacetilfructoză 213
Pentaacetilglucoză 213, 230, 231
Pentabenzoat de glucopiranoză 231
Pentacen 540*
Pentaclorfenol 4
Pentaclorpirol 585
1,3-Pentadienă, v. Piperilenă
Penta-*m*-digaloil-glucoză 192
Pentagaloil-glucoză 192
3,5,7,2',4'-Pentahidroxiflavonă, v. Morină
3,5,7,3',4'-Pentahidroxiflavonă, v. Quercetină
Pentametilentetrazol 654
Pentametilhexoză 226
N-Pentametil-pararozanilină, v. Violet metil
1,4-Pentandiol 116
Pentazoli 655
Penten-4-ol-1 575
Pentin-4-ol-1 575
Pentitoli 221, **266**
Pentozani 317
Pentoze 210, **245**
—, configurația 242
Peonidină 673
Pepsină 413, **414u.**, 765, 778*
Pepsinogen 414
Peptidaze 413, v. și Enzime proteolitice
Peptide 397u., 778*
— naturale 403
Peptone 398, 412
Perbromură de fenotiaziniu 720
Perclorat de 2,4,6-trimetilpiriliu 659
Perhidrocarotină 850, 854
Perhidrolicopină 847
Perhidroluteină 854
Perkin, condensare 186, 362, 572, 667
Pernigranilină 489
Peroxidaze 331, 437, **599**, 781*
Pfitzinger, sinteza **702**, 707
Piaztiol 632
Piceină 328
Picoline 681, 683, 692, 694*, 925
Picramidă 16, 17, 439
Picrocrocină 795
Pigmenți 458, 512
— din frunze verzi 263
Pilocarpină 642, **978**
Pimantren 841
Pinacianoli 709
Pinacolonă 141
Pinacrom 709
Pinan 808, **812u.**
Pinaverdol 709
Pineni 784, 786*, 797, 809, 812, **813u.**, 816u., 820, 823
Pinorezinol 332
Piocianină 109, 493, 726
Piperazină 723
Piperideine 697, 945
Piperidină 186, 683, **697**, 929
—, derivați 342
Piperidină-litiu 41, 42
o-Piperidino-nitrobenzen 41
Piperidone 697

Piperilenă 698
Piperină 186
Piperitol 803
Piperitonă 806, 807
Piperonal 186, 326, **327**
Piramidon 649
Pirani 658
Piranoze 216
Pirantronă 527
Pirazină 351, 560, 721, **722u.**
Pirazol 564, 632, **645u.**, 657
Pirazolidine 647
Pirazoline 647, 657
Pirazolone 79, **647**
Piridazină 721u.
3,6-Piridazindiol 721
Piridil-etanol 692, 693
α-(β'-Piridil)-N-metilpirolidină, v. Nicotină
β-Piridil-N-pirol 930
β-Piridil-α-pirol 930
Piridină 137, 560, 587, 660, **630u.**, 928
—, bazicitatea 562
—, derivaţi 587
—, — halogenaţi 685
—, — hidrogenaţi 697
Piridin-aldehide 695
Piridin-nucleotide 756
Piridin-N-oxid 661, **685**, 687
Piridocolină, v. Chinolizină
Piridone 688u.
Piridon-metidă 693
Piridoxal 696
Piridoxamină 696
Piridoxină, v. Vitamină B_6
Pirimidină 721, **727u.**, 730
Pirocatechină 4, 42, 463, 725
Pirocolină, v. Indolizină
Pirofosfat de tiamină, v. Cocarboxilază
Pirogalol-1,3-dimetileter 482
Pirogen-indigo 500
Pirol 560, 563, 572, **582u.**
—, compuşi organo-metalici 585
—, derivaţi hidrogenaţi 588
α-Pirolaldehidă 586
Pirolat de potasiu 584
Pirolidină 588
α-Pirolidonă 588, 589
Piroline **588**, 657
Pirolizidină 717
Pirolizină **716**
Pirometene **590**, 593
Pirone **661**, 663, 688
Pironine 514
Piroporfirină 602u.
Pirosteroli 881
Pirotrazină 835
„Piruvat activ" 772
Plancher, transpoziţia 617, 618
Plasmă 429
Plasmochină 708
Plastifianţi 916
Plastină 601
Plastochinonă 845
Platifilină 980
Platinecină 980u.
Poliamino-acizi 402
Poliaze 281
Polibutadienă 919
Policarbocianine 709
Polietenă clorosulfonată 920
Poligalacturonidaze 778*
Polihidroxi-acizi monocarboxilici 101
Poliizopren 908, **919**
Polimixine 396, 405
Polinucleotidaze 778*
Polinucleotide 747u.
Polioli, halohidrine 1
Polipeptide 373, **398u.**
Politerpeni 783, 907u.
Politerpenoide 783, **907u.**
Poliuronide 225, **320**
Polivinilpirolidonă 589
Polizaharidaze 778*
Polizaharide 209, **289u.**
— cu azot 322
— — sulf 323
—, hidroliză enzimatică 312
— mixte 319
—, sinteze enzimatice 315
Ponceau 2G 449
Populină 269
Porfină 592u.
Porfirine 586, **592u.**, 602u., **605**
— naturale 599

Porfobilinogen 600
Potențial redox 467u., 468*
Precalciferol 881
Prednisol 899
Prednisonă, v. Dehidrocortizonă
Pregnan 894
Pregnandiol 893, 895
3,20-Pregnandionă 898
Pregnenolonă 894, 903
Prilejaev, reacție 159, 855
Primulină 637
Prins, reacție 122, 156, 815
Procaină, v. Novocaină
Procese aerobe 249
— anabolice 249
— anaerobe 249
— catabolice 249
— conrotatorii 173, 174
— disrotatorii 173, 174
Proenzime zimogene 414
Proflavină 516, 715
Progesteronă 863*, 883u., **893u.**, 903
Proginon B 886
Prolactină, v. Hormon luteotrop
Prolamine, v. Gliadine
Prolidază 415
Prolil-fenilalanină 403
Prolină 355, 357, 359, 378, 380*, 404, 410, 411*, 415, 431, 582, 590, 970
—, betainică, v. Stahidrină
Prolinază 415
Prontosil alb, v. Sulfanilamidă
— roșu 443
Propandiol-1,3 2
Propanolonă, v. Hidroxiacetonă
Propilenă 918
Propilenglicol, 2, 106
α-Propilpiridină, v. Conirină
Propiofenonă 344
β-Propiolactonă 115
Protaminază 415
Protamine 431, 438
Proteaze, v. Enzime proteolitice
Proteide 407, **435u.**
Proteinaze 413
Proteine 260, 265, **406u.**
—, biochimia 428u.
Proteine, codul genetic 753*
— conjugate, v. Proteide
—, denaturare 407, **426**
—, dializă 407
— din cereale 431
— — mușchi 430
— — nucleoproteide 431
— — sînge 429
—, dozare 427
—, electroforeză 408
— fibroase, v. Proteine insolubile
— fiziologic active 431
— globulare 418, v. și Proteine solubile
—, greutăți moleculare 416u., 419*
— insolubile 406, **433u.**
— naturale, structuri 422
—, reacții de recunoaștere 427
—, sinteze biologice 750u.
— solubile 406, 407, **429u.**
— vegetale 430
Protoanemonină 99
Protocatechualdehidă 327
Protoporfirină 436, **594u.**, 597
Prototropie **84u.**, 240, 641, 646, 688
Protrombină 429
Provitamine A 859
— D 880
Prunasină 270, 271
„Prune"-colorant 495
Pschorr, sinteză 961
Pseudo-acid 65, 90
Pseudoaloecgonină 940
Pseudoamiloză 316
Pseudobaze 506, 617, 660, 673, 689, 705, 956, 959
Pseudocianine 709
Pseudococaină 938
Pseudoconhidrină 925
Pseudoecgonină 940, 941
Pseudoefedrină 134, 150, 344
Pseudoheliotridan 982
Pseudoiononă 794
Pseudomerie 84
Pseudopelletierină 925, **941**
Pseudotropină 933, 936, 939
Pseudoyohimbină 972
Psicaină 938

Psoralen 668
Pteridină 759u.
Pterine 759u.
Ptomaine 343
Pulegonă 804, **806u.**
Punct izoelectric 368, **370**, 412
— izoenergetic 558
Purdie, metoda 226
Purin-desaminaze 778*
Purine 642, **738u.**, 743, **744**
—, metabolism 746
—, reacţii de recunoaştere 736
—, transformări reciproce 742, 743
Purpură antică, v. 6,6′-Dibromindigo
— vizuală 862
Purpurină 520
Purpurogalină 339
Putrescină 384, 588

Quaterfenil, spectrul UV 542*
Quercetină 109, 670, 673
Quinquifenil, spectrul UV 542*

R, configuraţie 131
Racemaţi, v. Compuşi racemici
Racemaze 777, 782*
Racemici **123u.**, 138
—, scindare biochimică 126
—, separare 124
Racemizare 97, 111, **127u.**, 144u., 952, 968
— spontană 127
Radicali-ioni 206
— chinoizi, v. Semichinone
Rafinoză 247, **288**
Ramnetină 671
Ramnoză 248u., 268, 900, 989
Rast, metoda 826
Răşini de cumaronă 576
— epoxi 2
— fenol-furfurilice 573
— novolac 197
Reactanţi electrofili 28, 31, 37, 39, 44
— nucleofili 39, 44
Reactivitate, definiţie 18
—, relaţii între conformaţie şi 163
Reacţie biuretică 427
— haloformă 5u.
— indofenină 577
— xantoproteică 427
Reacţii autocatalitice 414
— biochimice 202, 249u.
— chimice, efecte sterice în 135u.
—, constante de 47, 48*
— controlate cinetic 19, 29, 90, 91, 230
— — termodinamic 19, 60, 179, 230
— de acetalizare 20*, 229
— — acetilare 92
— — — biologică 758
— — acilare 68
— — adiţie 10, 117, 233, 469u., 578, 665, 908, 915
— — — 1,4 469, 494, 568
— — — 1,6 469
— — — *cis* 159
— — — în condiţii peroxidice 122, 158
— — — solvolitică 1, 156
— — —, stereochimia 152u.
— — — *trans* **156**, 365
— — alchilare 6, 52, 68, 91u., 580
— — — intramoleculară 148
— — aminare 356
— — — reductivă 364
— — autoxidare 570, 618, 914
— — carbonilare 259
— — carboxilare hidrogenantă 263
— — cicloadiţie 166u.
— — — [2 + 2] 166
— — — [2 + 2 + 2] 172
— — — [4 + 2] 165, 166, **170**
— — — [3 + 2] dipolare, v. Reacţii de cicloadiţie 1,3-dipolare
— — — 1,3-dipolare 166, 172, 474, **655u.**
— — —, reguli de selecţie 171
— — clorometilare 579
— — condensare 620u., 678, 692, 700, 876
— — — aciloinică 56, 333
— — — aldolică 207, 261
— — copolimerizare dehidrogenantă 331
— — culoare 15, 224, 272, 307, 311, 315, 350, 376, 427, 475, 573, 577, 592, 675, 688, 847, 967

Reacţii de cuplare 37, 38, 77, 364, **444u.**, 579, 586, 675, 744
— — decarbonilare 51, 567
— — decarboxilare 51, 53, 72, 81u., 100, 121, 199, 250, 253, **259**, 348, 349, 376, **383**, 567, 695, 707
— — — oxidativă 258
— — decondensare aldolică 207, 252, 790, 807
— — degradare biochimică 258, 376, 383, 600, 601
— — demetilare 965
— — desaminare 151, 152, 375, **381**, **384**
— — descompunere fotochimică 263
— — — retrodienică 664
— — — termică 473
— — deshidratare 104
— — distrugere asimetrică 126
— — echilibru protolitic 60
— — eliminare 11, 162, 868
— — — cu transpoziţie 816u., 818, 821u.
— — — de acid formic 105, 114
— — — intramoleculară 162
— — —, stereochimia 152u., **159u.**
— — — *trans* 897
— — esterificare intramoleculară 105, 115
— — eterificare 226
— — halogenare directă 3, 5, 8u., **93**
— — hidrogenare 78, 116, **163**, 340, 574, 580, 588, 618, 710
— — — catalitică 159, 163
— — hidroliză 46, 53, 101, 115, 218, **287**, 290, 307, 408
— — — enzimatică 269, 282, 308, **312**, **413**, **420**, 777*, 778*
— — ionizare 20, 368
— — metilare biologică 393, 396
— — nitrare 13
— — nitrozare 38
— — oxidare 10, 102, 222, 570
— — — biochimică 261
— — — cu acid periodic 227, 278, 296, 345
— — oxido-reducere 462u., 735
— — reducere 102, **221**, 267, 364, v. şi Reacţii de hidrogenare
— — scindare **71u.**, 98, 182, 876
Reacţii de scindare de oxid de carbon 80u.
— — — hidraminică 344, 946
— — semiacetalizare 207
— — solvoliză 45, 146, 149, 232, 822, 867
— — substituţie electrofilă 9, **28u.**, 96, 578, 630u., 640, 677, 684, 703, 712, 733, 838
— — — intramoleculară 11
— — — nucleofilă **39u.**, 68, 96, 232, 439, 660, 682u., 706u., 712u., 720, 725, 731, 816, 821u.
— — — —, împiedicare sterică în 137
— — —, stereochimia 142u.
— — sulfonare 13
— — transaminare 364, **381**
— — transesterificare 231
— — — intramoleculară 104
— — transfructozilare 285
— — transglucozilare 285
— — transmetilare 392, 393
— electrociclice 166, **172u.**
— —, reguli de selecţie 175
— endoergice **254**, 262, 264, 388
— enzimatice 135, 380u, 757, **764u.**, **777*u.**
— — de transfer de acetil 771
— — — — — hidrogen 757, 771
— exoergice 254, 255
— „interzise" 165u., 169u.
— „în condiţii fiziologice" 924, 926, 987
— periciclice 165u.
— „permise" 165u., 170
— prin mecanism concertat, v. Reacţii periciclice
— protolitice 20
— prototropice, v. Prototropie
— reversibile 20, 60, 61, 179, 216, 285, 315, 325, 467
— sigmatropice 166, **176u.**
— stereospecifice 155u., 160, 165, 173, 822
— — *cis* 159
— topochimice 300
— unimoleculare 286
Reductonă 200
Reformatsky, reacţie 103, 790
„Regula izoprenică" **784**, 810, 833, 842, 904

Reguli de selecţie 165, 175
Reimer-Tiemann, sinteză 324, 336, 586u., 612
Renină 435
Resacetofenonă 326, 328
Rescinamină 972
Reserpan 973, 975
Reserpină 972, **975**
Resorcină 4, 42, 326, 346, 445, 514, 573
Resorufină 719
Reten 840
Retinină 862
Retinol, v. Vitamină A
„Retrogradarea" amilozei 307, **311**
Retronecină 980u.
Retrorsină 980, 983
Revertex 908
Rheină 522
Ribitol 266, 762
Ribodesoză, v. Desoxiriboză
Riboflavină, v. Vitamină B_2
Ribonuclează 422, 775, **776**, 778*
Ribonucleotide 748
Ribosomi 750, 752
Riboză 211, 215u., 242u., **246**, 747, 756, 762
Ribuloză 246
Ricină 927
Ricinidină 928
Ricinină 927
Rideliină 983u.
RNA, v. Acizi ribonucleici
Robinson, formula morfinei 963
—, sinteza 924, 936
Robison, esterul 251, 257
Rodamine 515
Rodanină 363, 635
Rodinal 347 şi 788
Rodinol 787
Rodopsină 862
Rodoxantină 854*, 856
Rosamine 514
Rosanoff, clasificarea aldozelor 240
Roşu Congo 450, 461
— cresol 479*.
— de indigo, v. Indirubină
— diamin-rezistent F 450
— direct M, v. Roşu-diamin rezistent F
— etil 709
Roşu indantren 5GK 524
— metil 479*
— neutral 497
— para 456
— sirius 4B 451
— toluilen 497
Rozanilină 509
Rozinduline 498
Rubijervină 989
Rubixantină 854*
Ruff, degradarea 237, 241u.
Rutină 671
Rutinoză 268
Rydberg, benzi 532, 541

S, configuraţie 131
Sabatier-Senderens, hidrogenare 809, 819
Sabina-cetonă 809
Sabinen 809
Sabinol 809, 810
Saciz, v. Colofoniu
Safranal 795
Safranină B, v. Fenosafranină
— T 497
Safranine 497, 725
Safrol 183, 330, 786*
Sakaguchi, reacţie 427
Salicilaldehidă 108, 269, 324, **327**, 667, 671
Salicilat de fenil 171, 182
— — litiu 179
— — metil 182
— — sodiu 178, 179
Salicină 233, **269**
Salifierea proteinelor 413
Saligenină 269, 680
Salipirină 648
Salipurpol 329
Salipurpozidă 329
Salmină 410, 431
Salol, v. Salicilat de fenil
Sambunigrină 107
Sandmeyer, reacţia 336
Santenă 828
Santonină 833
Sapogenine 863*, 901
Saponine 270, **901**

Sarcosină 385
Sarsasapogenină 863*, 902
Sarsasaponină 902
Săruri colorante 506
— complexe chelatice 371
— de acridiniu 715
— — N-alchil-chinoliniu 705
— — N-alchil-piridiniu 661
— — benzopiriliu 666, **671**
— — benzotiazoliu 636
— — chinazoliniu 738
— — diazoniu 234, 579, 582, 646
— — fenaziniu 724, 725
— — N-fenilfenaziniu 497, 725
— — fenotiaziniu 720
— — fenoxaziniu 719
— — flaviliu 667, 671, 673
— — fucsonimoniu 505
— — imidazoliniu 640
— — izochinoliniu 713
— — N-metilfenaziniu 725
— — nitriliu 711
— — piridiniu 689, 691, 697
— — piriliu 560, 562, **658u.**, 662, 674, 683, 837
— — tetrazoliu 78, 655
— — tiazoliu 737, 772
— — xantiliu 676, 679
— halocrome 663
Scatol 385, 395, 607, 613, 617
Schardinger, dextrine 314
Schäffer, acidul 447
Schiff, baze 76, 371, 701, 735
Schlenk, hidrocarbura 503, 504
Scholl, reacţie 524u.
Scholler-Tornesch, procedeul 303
Schotten-Baumann, reacţie 373
Schwarzenbach, metoda 86
Schweizer, reactivul 299
Scilaren A 863*, 901
Scilarenină 901
Scilirosidă 901
Scindare, v. Reacţii de scindare
Scleroproteine, v. Proteine insolubile
Scopină 933, 936, 941
Scopolamină 933, **936u.**
Scopoletină 668
Scopolină 937, 941
Secalină 320
Sedoheptuloză 248
Seignette, sare, v. Tartrat de sodiu şi potasiu
Selenofen 566
Selinen 832
Semiacetali 208, 212
Semi-β-carotinonă 850
Semichinone 490u.
Sempervirină 976, 977
Senecionină 983
Senevoli 420
—, glicozide 271
Sensibilizatori de culoare 708
— fotochimici 263
Sericină 434
Serie convergentă 538, 549
— D 210, 241, 378
— L 210, 241, 378
— neconvergentă 549
— polimer omoloagă 297
— vinilogă 538, 549
Serii sterice 131, 135
Serină 354, 358u., 362, 370*, 378u., 380*, **388**, 411*, 431
Seromicină, v. Cicloserină
Serotonină 395, **614**
Serpentină 972, 976u.
Sesquiterpenoide 783, 785, **829u.**
— aciclice 829
— biciclice 932
—, biosinteză 906
— macrociclice 835
— monociclice 831
— triciclice 832
Sexifenil, spectrul UV 542*
Sfingomieline 343
Sfingosină 343
Sidnone 652u.
Silvan, v. α-Metilfuran
Silvestren 810
Simpatină 351
Sinigrină 271
Sinistrină 320
Sintetaze 777, 782*, 906
Sinteze asimetrice 138u.
— — absolute 142

Sinteze asimetrice biologice 141
— dien 119, 159, **165u.**, 171, 464, **472**, 485, 568, 661, 665, 727, 784, 804, 815, 819, 826, 828, 876
— enzimatice 135, v. și Reacții enzimatice
Siringenină 269, 270
Siringidină 673
Siringină 270
Sirius-rubin-rezistent BBL 455
Sisteme ciclice cu punte 473
— cromofore 452
— mezomere 494
— redox 467
Sitosterol 878
Skita, hidrogenare 345
Skraup, sinteza 336, **699**, 701, 704
van Slyke, metoda 375
Solanesol 846
Solanidină 717, 989
Solanină 989
Sol-cauciuc 913
Soledon, v. Indigosol
Soluții monodisperse 418
— polidisperse 418
— solide 123
— tampon 367
Solvatocromie 535u., 540, **557u.**
Solvoliză, v. Reacții de solvoliză
Sorbitol 247u., 267u., 272
Sorboză 262, 272
Sörensen, metoda 371
Sovpren, v. Neopren
Spartalupină 988
Sparteină 718, 985, **987u.**
Specificitate 406, 414
— enzimatică 767u.
Spectre de absorbție în UV **529u.**, 534u., 690
Spinasterol 878
Spongină 434
Squalen 785, **841**, 904
Stahidrină 386, 582, 930
Stahioză 247u., **288**
Stare benzoidă 462
— chinoidă 462
— de tranziție 9, 19, 32, 37, 91
— — — anticoplanară 159
— — — ciclică 141, 204
Stelastenol 878
Stelasterol 878
Stereochimia 123u.
— alcaloizilor 939, 950, 982, 988
— amino-acizilor 377
— carbanionilor 95u.
— reacțiilor de adiție 152u., 162
— — — eliminare 159u., 162
— sterolilor 865u.
Steroide 862u., 863*
—, sinteze 876u., 888, 898
Steroli 864u.
— marini 878
Stigmasterol 863*, 878, 894
Stilbazol 692
Stilben 1, 153, 538*, 542
Stilbenchinonă 464
Stilbendiol 205
Stilbendiol-diacetat 205
Stilbendiol-dianion 206
Stilbendiol-sodiu 206
Stiren 3, 28, 542
Stiril-pirimidine 731
Strecker, sinteza 361, 393
Streptidină 275, 276
Streptobiozamină 276
Streptolină 396
Streptomicină 261, **275**
Streptotricină 396
Streptoză 212, 275, 276
Stricnină 125, 613, 920, **977u.**
Strofantidină 863*, 900
Strofantină 900
Strofantozidă 900
Stromă musculară 430
Structură amfionică 690
— benzoidă 474u.
— chelatică 77, 235
— chinoidă 16, 36, 38, 119, 440, **474u.**, 493, 503, 507, 513, 515, 674
— spiranică 69, 182
Suberonă, v. Cicloheptanonă
Substituenți, constante de 47*
Succindialdehidă, acetal 570
Succindialdoximă 588
Succino-dehidrogenază 260, 770, 772
Sulf, efecte de vecinătate 148

Sulfadiazină 443
Sulfamide 443
Sulfanilamidă 443
Sulfanil-2-aminopirimidină, v. Sulfadiazină
Sulfanil-2-aminotiazol, v. Sulfatiazol
Sulfataze 777*
Sulfatiazol **443**, 635
Sulfoftaleine 513
Suprarenină, v. Adrenalină
Suprasteroli 881
Svedberg, mărimea 416

Tachisterol 881
Talitol 267
Taloză 211, 243
Tanant QE 198
Tanază 184, 769, 777*
Tanigan extra B 197
Tanin chinezesc 189, **192**
— de hamameli 192, **193**, 212
— turcesc 189, **191**
Taninuri 187, **189u.**
— amfotere 198
— catechinice 676
— cationice 198
— naturale 189
— — condensate 189, 676
— — hidrolizabile 189
— pirocatechinice 189
— pirogalolice 189
— sintetice 197
Tartrat acid de potasiu 112
— de amoniu 126
— — calciu 112
— — cinconină 125
— — cupru 112
— — etil 49
— — potasiu 112
— — — şi antimonil 112, 113
— — sodiu şi amoniu 112, 124, 125
— — — — potasiu 112
— — — — rubidiu 129
Tartrazină 82, 649
Tartru 110
Taurină 392
Tautomeria 84u.
— acridonei 715
— amino-piridinelor 691
— azolilor 632, 650
— benzoido-chinoidă **474**, 484
— carbostirilului 705
— cetimino-enaminică 78
— ceto-enolică **63u.**, 84, 89
— chinon-hidrazonelor 475
— chinon-oximelor 474
— de inel-catenă 84, 98, 100, 208, 706, 956, 959
— — trei carboni 105
— — valenţă 84
— β-dicetonelor 63u.
— esterilor β-cetonici 63u.
— fenilmetilpirazolonei 648
— formazanilor 77
— hidroxi-azo-derivaţilor 475
— hidroxi-chinolinelor 704
— hidroxi-pirimidinelor 728, 732
— imidazolilor 640u.
— indazolului 650
— izocarbostirilului 713
— lactam-lactimică 619, 621, **688u.**, 732, 739, 759
— *p*-nitrozofenolului 474
— nitrozonaftolilor 475
— oxindolului 619
— oxo-ciclică 208, 215
— pirazolilor 646
— piridonelor 688u.
— pirometenelor 591
— prototropică, v. Prototropie
— tetrazolilor 653
— tioindoxilului 582
— transanulară 517
— triazolilor 651
— tropolonelor 336
Tăbăcirea pielii 195u.
Tb1 353
Tebaină 921, 953, 960, 961
Tebeonă, v. Tb1
Teloidină 933
Telurofen **566**
Teobromină **745**
Teofilină 742, **745**

Teoria electronică 29, 31
— polarității alternante 28
Terfenil, spectrul UV 542*
Terpeni 783, 785
Terpenoide 783, 785u.
— aciclice 787u., 814
— monociclice 797u.
Terpin 793, 798, 800, **804u.**, 814
Terpineni 796u., 802, 805
Terpineoli 786*, 793, 798, 800u., **803**, 814
Terpin-hidrat 804
Terpinolen 796, 797
Testosteronă 863*, 884, **892**, 897
Tetraacetat de glucoză 283, 284
— — glucozenă 233
Tetraacetil-glicozide 232
Tetrabirină 974
Tetrabromfenol 3
Tetrabromfluoresceină, v. Eosină
Tetracen 540*
Tetraceto-hexahidropirimidină, v. Aloxan
Tetracloranilă, v. Cloranil
Tetraclorbenzochinonă, v. Cloranil
Tetraclorpirol 585
Tetradecahexaenă 537*
Tetrafenil-chinodimetan 503
Tetrafenil-difenochinodimetan 503
Tetrahidroberberină 960
Tetrahidrocarbazol 618, 629
Tetrahidrochinoline 710
Tetrahidro-desoxicodeină 964
Tetrahidrofuran 574
Tetrahidroimidazol, v. Imidazolidină
Tetrahidropiranol 947
Tetrahidropirazoli, v. Pirazolidine
Tetrahidroricinină 928
Tetrahidrotiazoli, v. Tiazolidine
Tetrahidrotiofen 580
Tetrahidroxichinonă 480
Tetrahidroxiflavonă, v. Luteolină
Tetraiodpirol 585, 586
Tetraiodtironină, v. Tiroxină
Tetrametilbenzochinonă, v. Durochinonă
p-Tetrametildiamino-benzhidrol 504
Tetrametildiamino-benzofenonă 353, 504, 510
Tetrametildiamino-difenilmetan 510
N,N-Tetrametil-*p*-fenilendiamină 491
Tetrametilfructoză 277
Tetrametilglucoză 226, 277, 279, 295
Tetrametilhexoză 226
Tetrazaharide 209, **288**
Tetrazine 719, **726u.**
Tetrazoli 564, 632, **653**
„Tetrazotare" 450
Tetril 441
Tetritoli 221, **266**
Tetroze 210, 241, **245**, 261
Tiamină, v. Vitamină B_1
Tiazine 719
Tiazol 564, 632, 635u.
1,2-Tiazol, v. Izotiazol
1,3-Tiazol, v. Tiazol
Tiazolidine 635
Tiazoline 635
Tiffeneau, transpoziția 3
Tigloidină 933
Tigogenină 863*, 902
Tigonină 902
Tillman, reactivul 488
Tiloză 305
Timină 733, 747
Timinoză, v. Desoxiriboză
Timol 802
Timolftaleină 479*, 513
Tio-amino-acizi 354
2-Tio-4-amino-6-hidroxipirimidină 741
Tiocol 920
1,2,5-Tiodiazol, v. Piaztiol
Tiodifenilamină, v. Fenotiazină
Tioeteri 122
Tiofan, v. Tetrahidrotiofen
Tiofen 560, 563, 565, **577u.**, 580
Tiofen-dioxid 566
Tioformamidă 635
Tioften 578
Tioglucoză 271
Tioglucozidaze 271
Tiohidroxipurină 741
Tioindigo 628
Tioindigoide 582
Tioindoxil 581, 628
Tiolen 578
Tionaften 581
Tionil-diimidazol 400

Tioplast, v. Tiocol
Tiotoleni, v. Metil-tiofeni
Tiramină **349**, 384
Tirocidine 405
Tironină 390
Tirosină 109, 330, 349, 354, 363u., 370*, 380*, 384u., **389**, 404, 411*, 412
Tirosinază 389, 765
Tirosol 384
Tiroxină 389, 390
Tirucalol 883
Tiselius, metoda 408
Tocoferol, v. Vitamină E
Tocoferoli 844
Tocotrienoli 844
Todd, sinteza codehidrazei I 757
o-Tolidină 450
Tollens, soluția 223
Toluchinonă 463, 468*
Toluilendiamină 451, 500, 516
Tomatidină 989
Tomatină 989
Toxine 407, 433
TPN, v. Codehidrază II
TPNH, v. Hidrocodehidrază II
Trachelantină 982
Transacetolază 772
Transacilaze 779*
Transaminaze 382, 779*
Transelectronaze 781*
Transferaze 777, 778*, 779*
Transformare asimetrică **128**, 952
Transfosfataze 779*
Transglicozidaze 779*
Transhidrogenaze 780*
Transmetilaze 778*
Transpoziția alilică 791, 962
— — vinilogă 571
— *orto*-benzidinică 608
— benzilică 82, 102, 572, 735
— benzoil-pseudoefedrinei 150
— bulvalenei 177
— chinolică 390, 834
— izoxazolilor 633
Transpoziții intramoleculare 120, 616, 815u., **821u.**, 962
Tranziții electronice 530u.
Traube, sinteza purinelor 740, 742
Trehaloză 278
Treitoli 266
Treonină 354, 365, 378u., 380*, 411*
Treoză 211, 241u., 379
Triacetilbenzen 58
Triacetilceluloză 290, 305
Triacetilglucal 233
Triacetil-hidroxihidrochinonă 470
Triacetonamină 352
2,4,5-Triamino-6-hidroxipirimidină 760
2,4,5-Triamino-6-hidroxipurină 742
Triazine 719, **726**
1,2,3(5)-Triazoli, v. Osotriazoli
1,2,4-Triazol 632
1,3,4-Triazol 560
Triazoli 236, 564, **632**, **651**, 657
Triazoline 657
2,4,6-Tribrom-3-aminofenol 347
2,4,6-Tribromfenol 3
Tribrom-fenol-brom 3
Tri-*terț*.-butilfenol 136
Tricarbocianine 709
2,4,6-Triceto-hexahidropirimidină, v. Acid barbituric
Tricetohidrinden 76
Tricetohidrinden-hidrat, v. Ninhidrină
Trichinoil 480, 481
Triciclen 818, **819**, 821
Tricloracetonă 6
Triclordifenileten **6**
Tricloretenă 12
2,4,6-Triclorpirimidină 728
2,6,8-Triclorpurină 742
Triclor-trietilamină 341
Trietanolamină 340, **341**
Trifenilfosfină 842
2,4,5-Trifenilimidazol 638
Trifenilmetan 546
Trifenilmetil-sodiu 61
Trifenilosotriazol 651
2,4,6-Trifenil-1,3,5-triazină, v. Kiafenină
Trifosfopiridin-dinucleotidă, v. Codehidrază II

Trigonelină 695
5,7,4'-Trihidroxiflavonă, v. Apigenină
2,4,6-Trihidroxipirimidină, v. Acid barbituric
Triiodacetaldehidă 7
Triiodtironină 390
Trilarină 902
Trilină 902
2,3,5-Trimetil-4-carbetoxipirol 583
Trimetilceluloză 295
1,1,3-Trimetilciclohexan, derivaţi 792
Trimetilciclopentadienă 819, 826
Trimetilcolestandienol, v. Lanosterol
1,2,8-Trimetilfenantren 883
2,3,4-Trimetilglucoză 234, 295, 308
Trimetiloxindol 617, 618
Trimetilpentadecanonă 839, 843
Trimetil-piridine, v. Colidine
2,3,5-Trimetilpirol 583
1,3,7-Trimetilxantină, v. Cafeină
Trimetilzimosterol, v. Lanosterol
2,4,6-Trinitroanilină, v. Picramidă
2,4,6-Trinitroanisol 16, 42
2,4,6-Trinitrobenzaldehidă 45
1,3,5-Trinitrobenzen 17*
Trinitroclorbenzen, v. Clorură de picril
Trinitrofenetol 42
2,4,6-Trinitrofenol, v. Acid picric
2,4,6-Trinitroresorcină 17
2,4,6-Trinitrotoluen 44, 45
2,4,5-Trioxoimidazolidină, v. Acid parabanic
Trioze 210, **244**
Tripaflavină 516, 715
Tripiridil 697
Tripsină 413u., 421, 765, 778*
Triptamină 384, 395, **613**, 971, 975
Tripticen 43, **473**
Triptofan 355, 361, 363, 370*, 380*, 384u., **395**, 408, 411*, 607, 613
—, betaina, v. Hipaforină
Triptofol 384
Triterpenoide 783, 785, **841u.**
— ciclice 842u.
— tetraciclice, v. Metilsteroli
Trizaharide 209, 285, **288**
Trombină 429
Tropacocaină 933
Tropan 939
Tropeine 933
Tropeolină 00 479*
Tropidină 935u.
Tropilidenă, v. Cicloheptatrienă
Tropină 933u, 939
Tropinonă 923, 934, 936, 939
Tropolonă 332u.
Tropomiosină 430
Troponă 332u., **337**
Truxiline 933, 938
Tuian 808, 809u.
Tuien 809
Tuionă 809u.
Tujaplicine 333
Turnesol 479*

Ubichinone 845
Ulei de terebentină 784, 812
Uleiuri eterice 785, 786*
Ullmann, reacţie 676
Ultradiluţie, metoda 60
Umbeliferonă 668
Uracil 728, 730, **732u.**, 747
Uramil 736, 740
Uranină 515
Uree 126, **394**, 739
Ureeză 765, 778*
Uricooxidază 746
Uroporfirină 599
Ursoli 490

Valeroidină 933
γ-Valerolactonă 105, 116, **117**
δ-Valerolactonă 117, 661
Valină 354, 356, 358, 364, 378, 380*, 384, 387, 411*, 415, 970
Vanilină 270, 326, **327**, 330
Vasopresină 404, **405**, 432
Veratrină 920
Veratrol 954
Veratrum-aldehidă 327, 956
Verbenol 815
Verbenonă 815

Verde albastru Celiton rezistent B 523
— alizarin-cianină 5G 523
— Bindschedler 487, 496, 552
— dimetilfenilen 487
— malachit **508**, 549
— perlon rezistent BT 523
Veronal 734
Vesuvină 448
Vetivazulenă 834
Vetivone 834
du Vigneaud, sinteza oxitocinei 404, 405
Vilsmeier, reacție 586
N-Vinilcarbazol 630
Vinilchinuclidon-oximă 946
Vinil-diazometan **646**
Vinilimidazol, polimer de 776
Vinilogie **45**, **55**, 334, 538, 549, 556, 689
2-Vinilpiridină 693
N-Vinilpirolidonă 589
Violantronă, v. Dibenzantronă
Violaxantină 854*, 856
Violet cristalizat, v. Cristal-violet
— Doebner 505, 508, 550
— Lauth 493, 495, 720
— metil **479***, 510, 511
Viomicină 396
Viridiflorină 982
Virusuri 419*, 438
Viscoză 299, 303
Vitamină A 274*, 537*, **859u.**
— A_2 861
— antianemică, v. Vitamină B_{12}
— antihemoragică, v. Vitamină K
— antineuritică, v. Vitamină B_1
— antipelagroasă 273, 274*, 695, 736, 756u.
— antirahitică, v. Vitamină D
— antisterilității, v. Vitamină E
— antixeroftalmică, v. Vitamină A
— B_1 253, 273, 274*, **736**, 761
— B_2 273, 274*, **761**
— B_6 273, 274*, **695**, 736
— B_{12} 274*, **605**, 736
— C, v. Acid ascorbic
— creșterii, v. Vitamină B_2
— D 274*, 880u.
— D_2 878, 880u.
— D_3 880
Vitamină E 274*, 844
— H, v. Biotină
— H', v. Acid *p*-aminobenzoic
— K 274*, 843
— K_1 843
— P 274*, 671
— permeabilității, v. Vitamină P
Vitamine 273, 274*
— B, complex 736, 761
— K_2 844
Viteline 435
Viteză de sedimentare 416
— parțială, factori de 30
— relativă totală 30
Vomicină 977
Vulcanizare 914, 916

Wagner-Meerwein, transpoziția 616u., 815u., **821u.**, 887
Walden, inversia **142u.**, 231u., 313, 366, **377**
Warburg, fermentul respirator galben 763
—, — — roșu, v. Citocrom-oxidază
Watson-Crick, teoria **749**, 751
Weerman, degradarea 237
Willstaetter-Schudel, metoda 224
Wittig, reacția 842, 882
—, sinteza benzinului 43
Wohl, degradarea 237, 280
Wohl-Markwald, reacția **639**, 641, 642
Woodward, sinteza acidului lisergic 968
—, — clorofilei 605
—, — reserpinei 975, 976
—, — totală a steroidelor 876, 877
Woodward-Doering, sinteza chininei 949
Woodward-Eschenmoser, sinteza vitaminei B_{12} 606
Woodward-Hoffmann, reguli de selecție 165u.
Wurster, albastrul 491
—, amina 487, 491
—, coloranți 491
—, roșul 491
Wurtz, sinteză 841

Xantenă 514, 676u., **678**
—, derivaţi hidroxilici 680
Xanthidrol 514, 676, **678**
Xantină 738, **741**, 743u., **745**
Xantin-oxidază 746, 772
Xantofilă, v. Luteină
Xantofile 263, 601, 846, **853u.**
Xantogenat de celuloză 303
Xantonă 181, **676u.**
Xantopterină 759
Xenocianină 710
Xilan 245, 289, **317**
Xilidină 573
Xililen 501
Xilitol 266
Xilofuranoză 229
Xilopiranoză 229
Xiloză 211, 229, 242, **245**
Xiluloză 246

Yobirină 974u.
Yohimban 973u.
Yohimbină 972u.

Zaharază, v. Invertază
Zaharificarea amidonului 312u.
— lemnului 303
Zaharoză 106, 113, 248, **276u.**, 282u., **286,** 288
—, hidroliză enzimatică 282
—, inversia 286
Zaharuri, fermentaţia lactică 106
Zahăr, fabricarea 286
— invertit 286
Zeaxantină 854*, 855
Zeină 411*, 429, 431
Zeisel, metoda 330
Zemplen, metoda 237, 280, 287
Zerevitinov, reacţia 63, 136, 854, 967
Ziegler, sinteza 60
Ziegler-Natta, catalizatori 919
Zimază 250, 765
Zimosterol 863*, 878, 883, 904
Zingiberen 831
Zoosteroli 863*

Plan ed. 5252. Apărut 1974. Bun de tipar 20 X 1974, Tiraj 18.680. Coli tipar 67,50

Tiparul executat sub comanda nr. 1424
Intreprinderea Poligrafică „13 Decembrie 1918"
Str. Grigore Alexandrescu nr. 89—97
București
Republica Socialistă România

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ
BUCUREȘTI, 1972